

Réunion de consensus

6 mai 2010

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

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

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

Réunion de consensus

6 mai 2010

L'usage efficient des interventions médicales dans l'abord de l'influenza dans le secteur am- bulatoire

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Vakgroep eerstelijnsgezondheidszorg, interdisciplinaire zorg en geriatrie de l'Universiteit Antwerpen), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" :

<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

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)

Liste des abréviations utilisées

AFSCA	Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CCT	Cochrane Controlled Trial
CERVA	Centre d'Étude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	European Medicines Agency
g	Gramme
GBS	Syndrome de Guillain-Barré
HPAI	Highly Pathogen Avian Influenza
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de Confiance
i.derm.	Intradermique
i.m.	Intramusculaire
INA	Inhibiteurs de la Neuraminidase
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
kg	Kilogramme
µg	Microgramme
mg	Milligramme
mL	Millilitre
MRS	Maisons de Repos et de Soins
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
RCT	Randomized Controlled Trials
RR	Relative Risk (Risque relatif)
RSV	Respiratory Syncytial Virus (Virus Respiratoire Syncytial)
s.c.	Sous-cutané
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VRS	Virus respiratoire syncytial
WHO	World Health Organisation

Introduction

Le jeudi 6 mai 2010, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage efficient des interventions médicales dans l'abord de l'influenza dans le secteur ambulatoire.

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" ?

Dans son préambule, le président du Comité d'organisation explique que, ces dernières années, outre la grippe saisonnière classique, on a assisté à l'émergence, à plus ou moins grande échelle, d'autres infections à influenza associées à un risque de pandémies, comme en 2009 et au début de 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 visant à juguler la pandémie de grippe causée par le virus grippal et leurs conséquences telles que les stocks excessifs de doses de vaccin antigrippal et de médicaments antiviraux ainsi que les coûts sociaux de ces décisions.

Remarque préliminaire du jury au sujet de la littérature

Le jury souhaite attirer l'attention sur un certain nombre de problèmes observés rendant possible la présence de biais dans les études cliniques :

- Tout d'abord, soulignons la difficulté de poser correctement le diagnostic de 'influenza'. Comme l'a expliqué un expert, une suspicion clinique d'influenza (fièvre élevée, douleurs musculaires, fatigue, toux) peut très bien ne pas être une influenza, alors qu'une symptomatologie beaucoup plus banale (un simple 'nez qui coule') se révélera être une grippe.
- Le jury se demande pour quelle raison il n'y a pas eu davantage d'études cliniques avec une confirmation du diagnostic d'influenza par un laboratoire.
- D'autres biais peuvent également provenir de la différence entre les populations étudiées, la période de vaccination, la région, la survenue ou pas d'une épidémie, le type de vaccin, les événements cibles utilisés comme une élévation du titre d'anticorps, les hospitalisations, la morbidité ou la mortalité.
- Par ailleurs, le jury ne saisit pas la logique, lors de l'enregistrement de l'effet d'un vaccin contre une infection bien déterminée, à savoir l'influenza, qu'il y a à s'intéresser également à une éventuelle diminution d'autres pathologies infectieuses telles que le syndrome grippal (« influenza-like disease ») ou le rhume commun (« common cold »).
- Par ailleurs, le fait que dans ces études, on utilise le plus souvent comme 'placebo' un autre vaccin pose question pour le jury : comme si un tel placebo ne pouvait pas avoir d'effets ou d'effets indésirables.
- D'autre part, le jury souhaite faire remarquer dans l'étude de la littérature, on ne retrouve pas de données sur les doses intradermiques de vaccin antigrippal.

Qu'est-ce que l'influenza ?

Dans l'étude de la littérature, on trouve un parfait résumé en réponse à cette question.

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 de grippe chez l'homme (Swartz 2007, Voordouw 2005, Folia Pharmacotherapeutica 2009, www.influenza.be, [www.rivm.nl/pathologies infectieuses /nieuwe_influenza_A](http://www.rivm.nl/pathologies_infectieuses_nieuwe_influenza_A), ECDC Panel report 2007, ECDC 2008, Van Essen 2008).

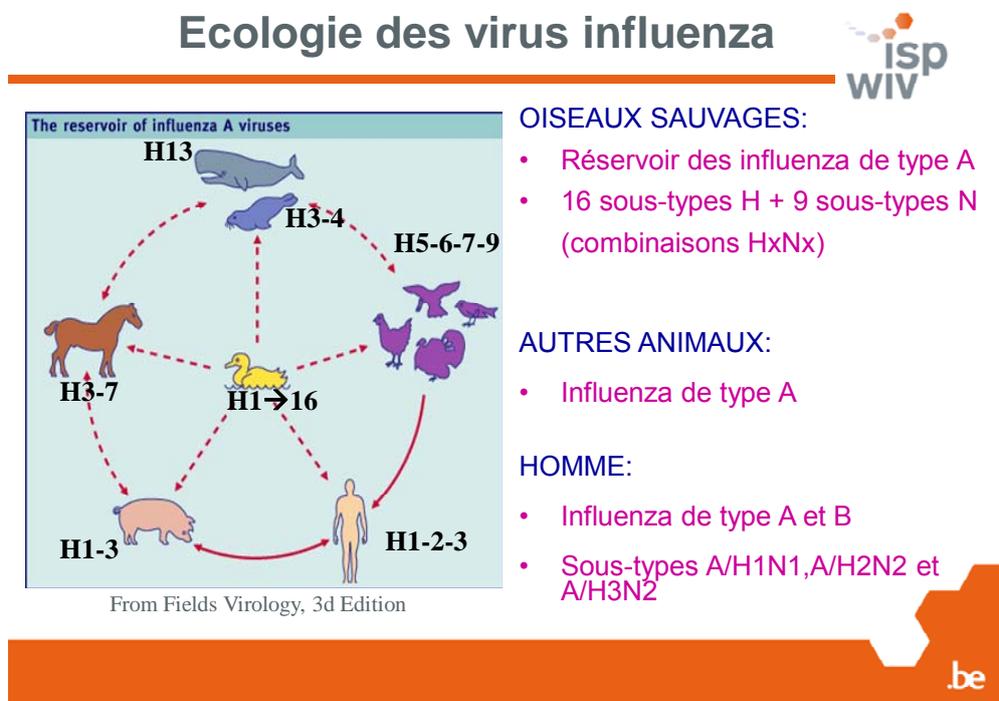
Historique

On rapportait déjà une épidémie de grippe en 1679. La plus importante pandémie s'est produite en 1918 et dans le monde, elle aurait coûté la vie à plus de 50 millions de personnes en 25 semaines. Deux nouvelles pandémies se sont produites en 1957 et 1968 avec de nouveaux types de virus grippeux et celle de 1977 se caractérisa par un type de virus très semblable à celui de 1918.

Épidémiologie

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. Chez ces animaux, l'infection à influenza est asymptomatique. Ces virus présentant un pouvoir infectieux différent, on se réfère au concept de virus 'avian like' qui contaminent surtout la volaille et de virus 'human like' qui provoquent l'influenza chez l'homme. En outre, les mammifères, notamment les porcins, peuvent être contaminés par les deux types de virus.

Figure 1. Ecologie des virus influenza



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 maladie

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 polymerase chain reaction (PCR) en temps réel, c'est-à-dire un PCR visant à détecter la matrice du gène du virus de l'influenza A et à un PCR spécifique du gène H1 et/ou N1. 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

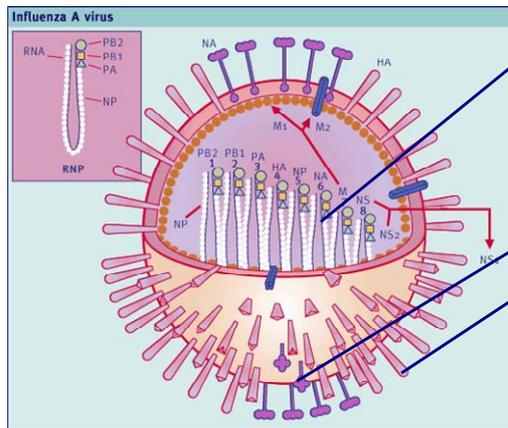
C'est au début de la maladie que la contagiosité est la plus élevée. Le taux de reproduction de base, à savoir le nombre escompté d'infections secondaires provoquées par un sujet contaminé dans l'ensemble de la population sensible/réceptive, est légèrement inférieur à 2 pour la nouvelle grippe H1N1, 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).

Figure 2: Structure du virus influenza

Structure du virus influenza



NP
INFLUENZA
TYPE A, B, C

Neuraminidase
Hémagglutinine
INFLUENZA A
SOUS-TYPE (HxNx)

.be

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 :

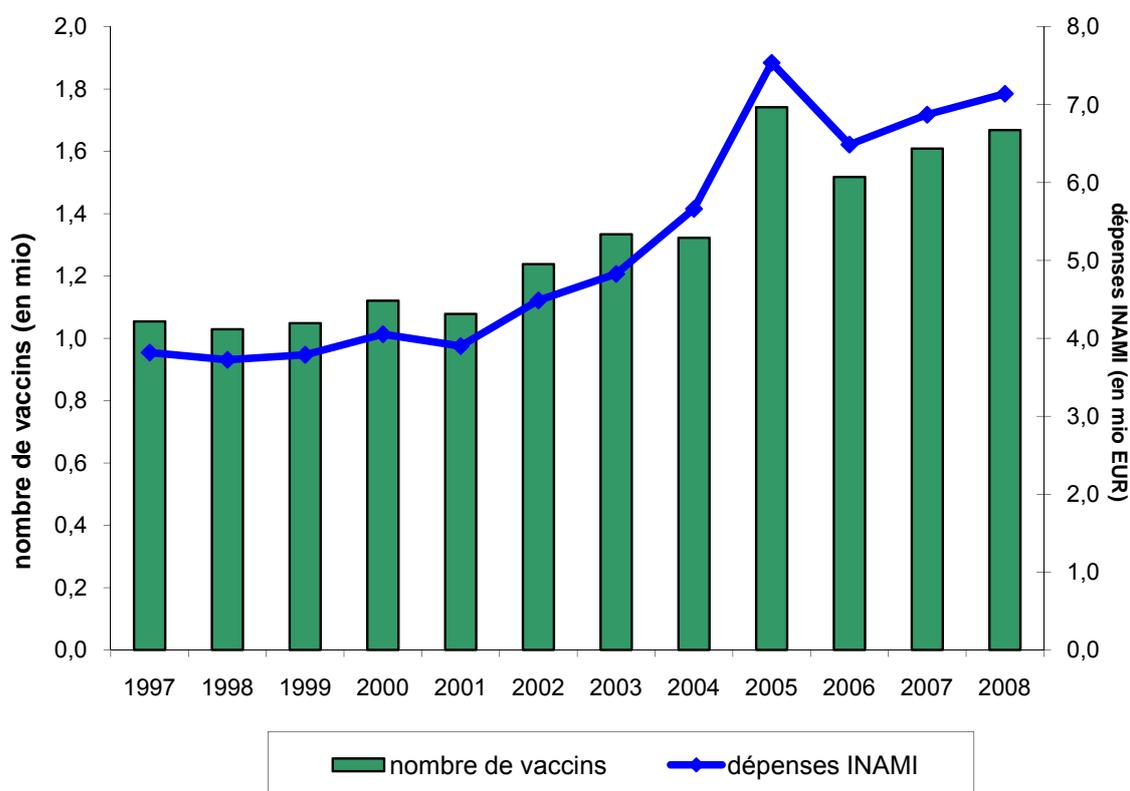
- a) pour les bénéficiaires de 50 ans ou plus ;
- b) pour les bénéficiaires souffrant d'une des pathologies chroniques suivantes : maladie cardiaque, affection pulmonaire ou rénale, diabète, hémoglobinopathie ou immunosuppression, car ces conditions rendent les personnes qui en sont atteintes particulièrement sensibles aux complications de la grippe ;
- 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.

Spécifiquement pour les vaccins antigrippaux, nous constatons que sur base des données de l'IMS que 82% des vaccins délivrés en 2008 par les pharmacies publiques ont été remboursés par l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités.

La figure 2 montre que le nombre de vaccins antigrippaux délivrés au cours de la période 1997 – 2008¹ a augmenté pratiquement chaque année d'environ 1.054.000 à 1.668.000, ce qui représente une hausse annuelle moyenne de 4,3%. Les dépenses de l'INAMI ont-elles aussi présenté une évolution similaire.

Figure 3. 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)



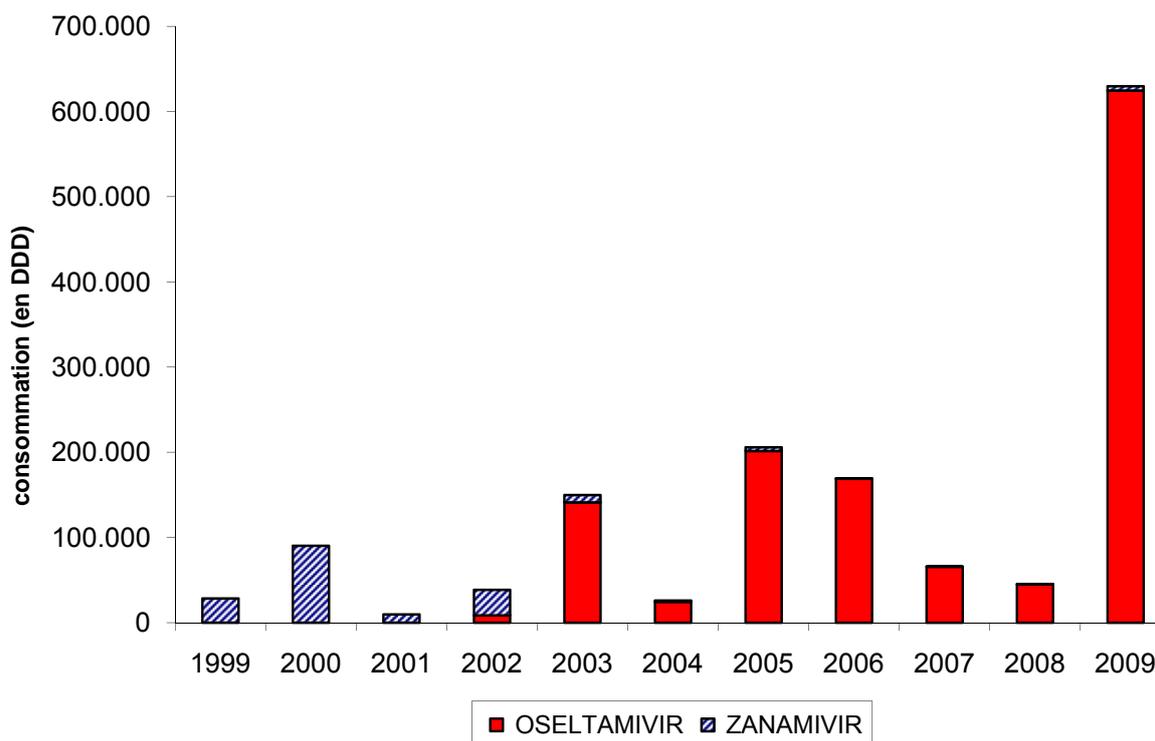
¹ A partir du premier janvier 2008, les petits risques pour les indépendants (environ 8% de la population) ont été intégrés dans l'assurance soins médicaux et indemnités. Cette intégration a induit une augmentation des dépenses et de la consommation de 5,4% (une estimation) par rapport à 2007.

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

Année	Nombre de vaccins	Dépenses INAMI (en EURO)	Quote-part personnelle (en EURO)	Montant brut (en EURO)
1997	1.054.200	3.817.492	5.712.515	9.530.007
1998	1.028.940	3.724.314	5.576.029	9.300.343
1999	1.048.605	3.789.016	5.682.911	9.471.926
2000	1.120.974	4.052.745	6.078.508	10.131.253
2001	1.078.332	3.900.304	5.849.295	9.749.599
2002	1.238.229	4.486.698	6.713.482	11.200.180
2003	1.333.694	4.827.033	7.239.558	12.066.591
2004	1.322.584	5.661.709	8.478.791	14.140.500
2005	1.741.558	7.537.890	11.291.079	18.828.969
2006	1.517.677	6.487.944	9.728.843	16.216.787
2007	1.608.726	6.871.196	10.295.162	17.166.358
2008	1.668.253	7.140.761	10.699.680	17.840.441

Médicaments antiviraux

Figure 4: Evolution de la consommation en DDD des médicaments antiviraux non remboursables dans le cadre de la prise en charge de l'influenza au cours de la période 1999 – 2009 (données IMS)



Nous constatons qu'outre les principes actifs non remboursables 'oseltamivir' et 'zanamivir', le composant actif remboursable² 'amantadine' peut également être utilisé dans le traitement de l'influenza A. En 2008, on a délivré environ 285.000 DDD d'amantadine dans les officines publiques, ce qui corres-

² Remboursé en catégorie B : 80 % du prix de vente public est remboursé par l'assurance des soins de santé et indemnités

pond à des dépenses pour l'INAMI de quelque € 50.000. Il n'est cependant pas possible de faire la distinction entre le recours à ces molécules en tant qu'antiparkinsoniens ou éventuellement d'antigrippaux.

Remarque du jury: depuis le 02/03/2010, l'amantadine n'est plus disponible en Belgique.

L'oseltamivir est un promédicament, inhibiteur sélectif de la neuraminidase du virus de l'influenza A et B. Ce médicament peut être administré par voie orale, contrairement au zanamivir qui doit être inhalé.

Figure 5: 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)

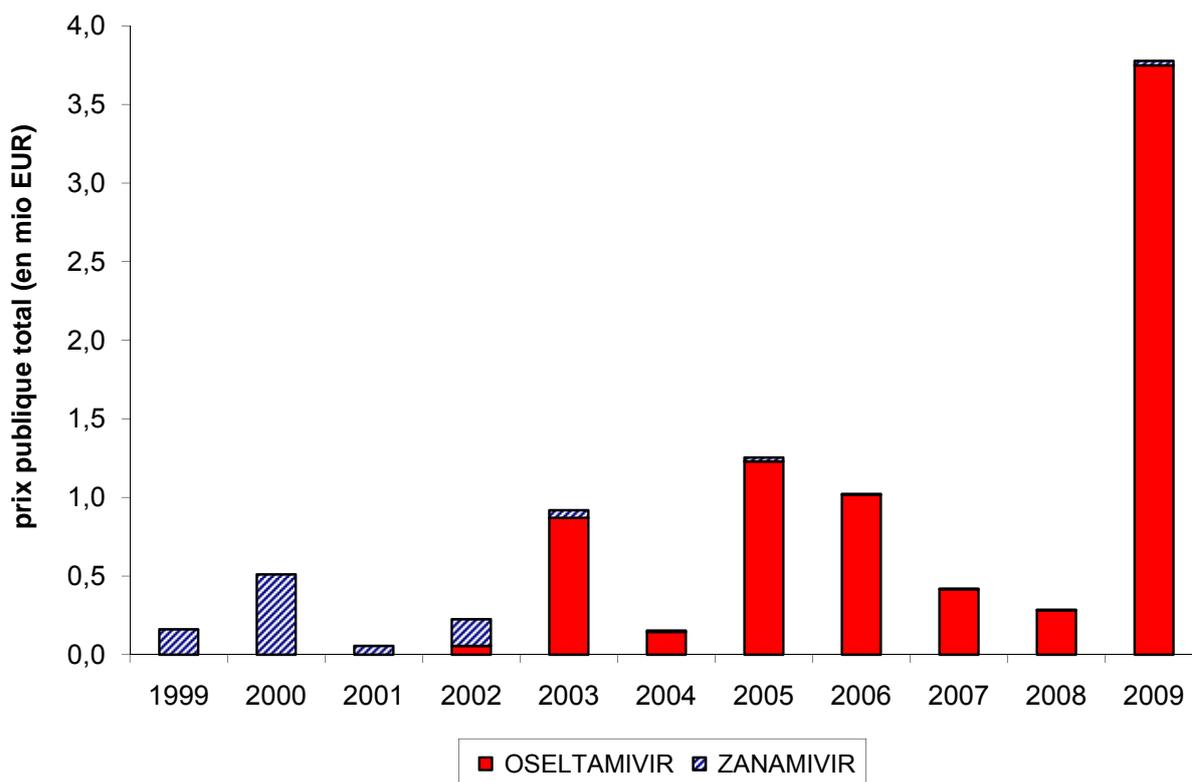
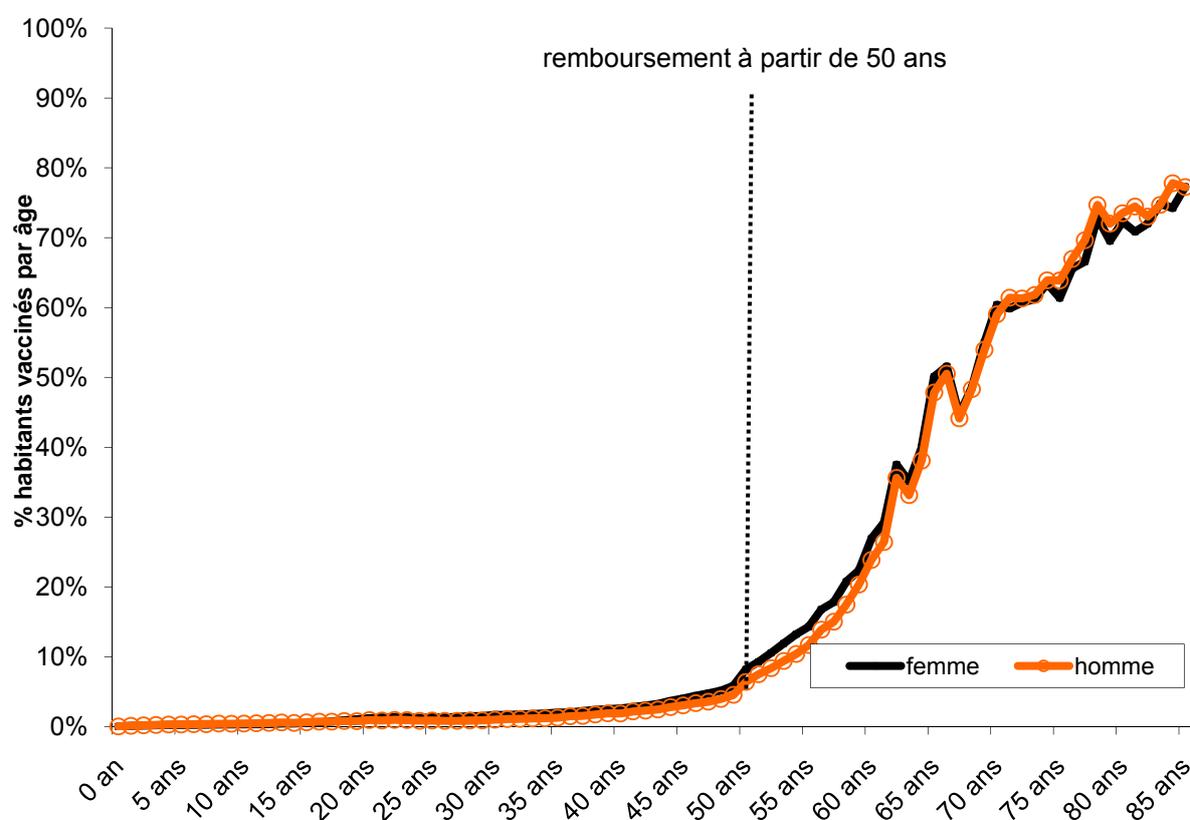


Tableau 4: Evolution de la consommation et du prix de vente public des médicaments antiviraux dans la prise en charge de l'influenza au cours de la période 1999 – 2009 (Données de l'IMS)

Année	Oseltamivir		Zanamivir	
	DDD	Prix de vente public (en EUR)	DDD	Prix de vente public (en EUR)
1999	0	0	28.585	161.276
2000	0	0	90.430	510.206
2001	0	0	9.815	55.376
2002	8.654	55.545	29.975	169.119
2003	141.334	869.967	8.605	48.549
2004	24.616	144.380	1.460	8.236
2005	201.743	1.229.647	4.180	23.583
2006	168.988	1.017.874	665	3.754
2007	65.735	416.662	35	197
2008	45.182	283.232	290	1.634
2009	624.781	3.748.684	5.105	28.802

Données relatives aux patients vaccinés contre la grippe

Figure 6: Degré de vaccination pour les vaccins antigrippaux en 2008



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

La figure 6 ci-dessus nous montre la ventilation des patients par sexe et par âge.

Il en ressort qu'environ un pourcentage similaire d'hommes et de femmes ont été vaccinés contre la grippe en 2008.

Cependant, on observe de fortes variations du degré de vaccination selon l'âge de l'habitant. Ainsi, le degré de vaccination chez les sujets de moins de 50 ans équivaut à 1,6%. A partir de l'âge de 50 ans, on observe une hausse importante du pourcentage de vaccination. Pourquoi ? Parce que le vaccin est partiellement remboursé dès 50 ans. Pour les sujets âgés de 50 ans ou plus, le degré de vaccination est égal à 40,6%.

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

Tableau 5: Le degré de vaccination par catégorie d'âge pour les vaccins antigrippaux en 2008

Catégorie d'âge	Nombre de vaccins	Population	Degré de vaccination
0 - 10 ans	3.644	1.311.841	0,3%
11 - 20 ans	8.292	1.268.305	0,7%
21 - 30 ans	13.555	1.335.637	1,0%
31 - 40 ans	24.340	1.467.018	1,7%
41 - 50 ans	59.706	1.612.509	3,7%
51 - 60 ans	192.439	1.395.075	13,8%
61 - 70 ans	428.166	1.012.657	42,3%
71 - 80 ans	544.020	828.912	65,6%
81 - 90 ans	286.784	386.787	74,1%
91 ans et +	38.946	48.125	80,9%

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.

Quelle est la composition des vaccins existants ?

(Cox 2004, E-Compendium, Folia Pharmacotherapeutica, McKee 2007, Reddy 2009, Tagliabue 2008, www.influenza.be, www.who.int)

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).

Sur le marché mondial, on trouve, d'une part, des vaccins injectables inactivés ASO3 contenant le virus 'entier' ou 'fragmenté' (fragmentation avec ou sans adjuvant) ou bien ne contenant qu'une 'sous-unité avec ou sans adjuvant MF59'. D'autre part, il existe également aux USA un vaccin vivant atténué à usage intranasal.

Pour la production des vaccins injectables inactivés, les souches sont cultivées dans des œufs de poule incubés et le liquide allantoïdien est récolté. Le virus est ensuite concentré, fortement purifié puis inactivé avec du formaldéhyde ou de la B-propiolactone.

Pour obtenir un vaccin fragmenté, le virus entier est fragmenté avec des détergents et au niveau des sous-unités vaccinales, on procède à une purification des glycoprotéines de surface.

Comme adjuvants, on utilise l'ASO3 et le MF59.

- L'ASO3 est une émulsion huile-dans-eau composée de squalène (10,69 mg), de vitamine E (11,86 mg) et de polysorbate 80 (4,86 mg). Le squalène est présent dans le règne végétal, animal et humain. Il s'agit d'un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'huile de squalène qui est utilisée dans le vaccin est extraite du foie de requin. L'ASO3 est utilisé dans un vaccin antipaludéen chez > 43.000 patients et dans un vaccin contre la grippe saisonnière chez > 24.000 patients.
- Le MF59 est une émulsion huile-dans-eau composée de squalène (9,75 mg), de polysorbate 80 (1,175 mg), de trioléate de sorbitane (1,175 mg) et d'un tampon citrate. Depuis plus de dix ans, le MF59 est utilisé dans un vaccin contre la grippe saisonnière (Fluad®) chez > 45 millions patients dans d'autres pays européens, sans effets secondaires inhabituels.

Les vaccins contre la grippe saisonnière pour cet hiver (2010 -2011) ne contiennent pas d'adjuvant.

Mi-février, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a révélé la composition du vaccin antigrippal pour l'hiver prochain dans l'hémisphère nord. Par rapport à l'hiver précédent, la composition a été modifiée en ce qui concerne la souche A. La recommandation est la suivante :

- une souche analogue à A/California/7/2009 (H1N1)
- une souche analogue à A/Perth/16/2009 (H3N2)
- une souche analogue à B/Brisbane/60/2008.

La fameuse grippe A (A/California/7/2009 (H1N1)) est donc présente dans les vaccins contre la grippe saisonnière pour l'hiver prochain.

Sur la base des données dont nous disposons actuellement, l'éventail des vaccins antigrippaux pour l'hiver 2010 – 2011 se présente comme suit :

- Agrippal® (Novartis) (i.m.)
- Alpharix® (GSK Biologicals) (i.m.)
- Influvac S® (Solvay Pharma) (i.m.)
- Intanza® (Sanofi Pasteur MSD) (i.d.)
- Vaxigrip® (Sanofi Pasteur MSD) (i.m.).

Outre les vaccins antigrippaux classiques qui sont administrés par voie intramusculaire, cet hiver, un vaccin intradermique est également commercialisé : Intanza®. Ce vaccin est enregistré pour la prévention de la grippe chez l'adulte de 60 ans ou plus, en particulier chez les sujets présentant un risque accru de complications connexes. L'immunisation doit avoir lieu par voie intradermique dans la région du muscle deltoïde. Le système de micro-injection est constitué d'une seringue pré-remplie munie d'une micro-aiguille (1,5 mm) dotée d'un système de protection de celle-ci après l'emploi.

La réaction immunitaire de même que le profil de sécurité systémique correspondent à ceux de la vaccination par voie intramusculaire. Seules les réactions locales sont plus fréquemment rapportées avec le vaccin intradermique

Les antigènes qui se retrouvent au final dans un vaccin antigrippal peuvent être obtenus de diverses manières. Pour le marché belge en 2010-2011, nous disposons :

- de vaccins saisonniers fractionnés sans adjuvants, trivalents, avec 15 mg HA de chaque type viral, au total 45 mg (pour injection i.m. ou s.c. : a-Rix®, Vaxigrip®, flacons unidose et pour injection i.derm. : Intanza®, flacons unidose)

- d'un vaccin saisonnier sous-unités sans adjuvant, trivalent, 15 mg HA de chaque type viral, au total 45 mg (pour injection i.m. ou s.c. : Influvac S ®, Agrippal®, flacons unidose)
- en 2009, le vaccin pandémique était un vaccin fractionné avec adjuvant, monovalent, 3,75 mg HA de la souche pandémique, avec l' AS03 (10,69 mg de squalène, 11,86 mg de vitamine E, 4,86 mg de polysorbate 80) et comme agent conservateur, du thiomersal (Na 2-éthylmercuriothiobenzoate, T1 / 2 < 1 semaine) (pour injection IM: Pandemrix ®, flacons multi-doses).

Les stratégies non médicamenteuses sont-elles efficaces ?

Par stratégies non médicamenteuses, nous entendons : toutes les mesures d'hygiène visant à prévenir la transmission du virus de l'influenza d'une personne infectée (ou 'index case') à d'autres. En conséquence, stricto sensu, il ne s'agit pas d'une intervention préventive ou thérapeutique chez un individu, dans le but de réduire chez lui le risque d'infection à influenza ou d'influencer cliniquement le cours d'une infection à influenza installée.

L'étude de la littérature comprend deux synthèses méthodiques (Jefferson 2006, Jefferson 2009d) qui montrent l'efficacité réelle des mesures d'hygiène (lavage des mains) et des barrières physiques (port d'un masque, de gants, d'un tablier) dans le but de réduire la transmission des "virus respiratoires " (dont fait également partie le virus de l'influenza). Ces mesures ont dès lors une place dans la prévention de la transmission de l'influenza d'un individu aux autres et à la société.

Les meilleures RCT laissent entendre que la propagation des virus respiratoires peut être entravée par des mesures d'hygiène chez le jeune enfant. D'autres études – qui ne sont pas des RCT – confirment une moindre transmission des virus des enfants aux autres membres de la famille. Des études de cas cliniques (n=6) attestent l'efficacité des barrières. En revanche, on ne sait pas avec certitude si le recours aux agents désinfectants accroît l'efficacité réelle du lavage des mains.

La méta-analyse des études de cas cliniques – dans les syndromes respiratoires aigus sévères – jusqu'en 2003 est la même que dans la synthèse méthodique Cochrane. L'analyse des études de cas cliniques après cette date donne le résultat suivant :

Intervention	Études de cas cliniques	OR et NNT
Lavages des mains fréquents (> 10x/jour)	n=6	0,45 (95% IC 0,36-0,57) NNT 4,95 (95% IC 3,65-5,52)
Port d'un masque	n=5	0,32 (95% IC 0,25-0,40) NNT 6 (95% IC 4,54-8,03)
Port de gants	n=4	0,43 (95% IC 0,20-0,65) NNT 5,4 (95% IC 4,15-15,41)
Port d'un tablier	n=4	0,23 (95% IC 0,14-0,37) NNT 5 (95% IC 3,37-7,12)
Conjonction de toutes les interventions	n=19	0,09 (95% IC 0,02-0,35) NNT 3 (95% IC 2,66-4,97)

Les auteurs de l'étude de la littérature concluent que le recours en routine et dans la durée à ces mesures n'arrête pas la propagation du virus. (GRADE A) Par contre, on observe une diminution de la transmission. (GRADE A)

Le jury fait remarquer qu'il n'y a pas de données disponibles à propos de l'efficacité de ces interventions dans l'étude de la littérature.

Le jury est malgré tout d'avis que cette diminution de la transmission est importante et 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).

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé³).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 6 mai 2010. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

³ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. - GRADE : Niveaux de preuve attribués aux conclusions - Niveaux de recommandation

GRADE: 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.

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

1. Quelle est l'efficacité des médicaments antiviraux en **prévention** d'une infection à influenza ?
 - chez l'adulte
 - chez l'enfant
 - chez l'adolescent

2. 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

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

4. 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

5. 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

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

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

8. Quels sont les groupes cible pour la vaccination ?

9. Quelles sont les bases scientifiques pour une politique de gestion anti-influenza en Belgique ?

4. Aperçu des spécialités

Nous disposons de 2 classes médicamenteuses dans les domaines de la prévention et du traitement de l'influenza A.

5.1. 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.

5.2. 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>).

5. Définitions⁴

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Temps de décalage

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

Efficacité théorique

Le concept "**efficacité théorique**" ("**efficacy**") se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle /Efficience

Le concept "**efficacité réelle**" ("**effectiveness**") se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L' "efficacité réelle" d'une intervention est en général inférieure à l' "efficacité théorique" en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l' "**ef-**

⁴ Sources:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

fficience ” d’une intervention en comparant les coûts avec l’efficacité réelle. L’efficience est donc le rapport entre les coûts et l’effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu’une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus efficace. Faute de quoi, on augmenterait l’efficience de l’intervention à évaluer de manière trompeuse.

Prévention primaire

La prévention primaire concerne les interventions ayant pour objectif de prévenir une maladie. Les interventions sont ciblées sur les facteurs étiologiques de la maladie en question. Le groupe cible est la population indemne de ladite maladie. Des exemples de ce type de prévention sont la promotion de l’abandon du tabac pour prévenir le cancer du poumon ou la vaccination en prévention des maladies infectieuses.

Prévention secondaire

On entend par prévention secondaire un diagnostic précoce dans le but de dépister précocement les maladies. Des exemples sont le dépistage par mammographie du cancer du sein, le dépistage de l’hypertension ou du diabète par le médecin généraliste.

Prévention tertiaire

La prévention tertiaire concerne les activités ciblées sur l’amélioration de l’état de santé des personnes souffrant d’une pathologie (chronique) en accélérant leur convalescence ou en prévenant une récurrence et/ou des complications. Des exemples en sont la prise d’acide acétylsalicylique après un accident vasculaire cérébral (AVC), la psychoéducation du diabétique et le dosage régulier de la glycémie chez les diabétiques.

Prophylaxie post-exposition

Il s’agit d’un traitement préventif d’une maladie grave bien déterminée après une contamination potentielle. Des exemples en sont la thérapie antirétrovirale en prévention du VIH après une contamination potentielle par le virus VIH (consécutives à une piqûre accidentelle ou à des rapports sexuels non protégés/à risque) ou la pilule du lendemain en prévention d’une grossesse non désirée après des rapports sexuels non protégés.

Maladie d’allure grippale

Il s’agit d’un ensemble de symptômes similaires à ceux de la vraie grippe, mais qui sont provoqués par d’autres virus que ceux de l’influenza A, B ou C (CKS Clinical knowledge summary).

Le syndrome se traduit par des symptômes généraux (fièvre, malaise, maux de tête et/ou douleurs musculaires) et respiratoires (toux, mal de gorge, essoufflement et/ou rhume de cerveau) (Étude de la littérature).

Parmi ces ‘autres virus’, citons l’adénovirus, le para-virus de l’influenza, le virus respiratoire syncytial ou les rhinovirus (Étude de la littérature).

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 (questions 1 + 3 + 5)

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

1.2.1. Revue de la littérature

1.2.1.1. Guides de pratique

- **NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie 2008 M35**

Efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase en prophylaxie primaire de l'influenza confirmée chez l'adulte en bonne santé (67-74%).

Efficacité (68-89%) de l'oseltamivir en prophylaxie secondaire chez l'adulte sain (1 x 75 mg par jour, pendant 7 jours après le contact en réduisant la dose à 75 mg tous les 2 jours en cas d'insuffisance rénale).

Résultats contradictoires sur base des études contrôlées et randomisées concernant le zanamivir (1 x 2 inhalations de 5 mg par jour, durant 7 jours après le contact).

- **NHG-Standaard Influenzapandemie 2007 M88**

Prophylaxie primaire à base d'inhibiteurs de la neuraminidase déconseillée à chaque phase d'une pandémie mais indiquée en cas de pandémie imminente.

- **NICE Guidance 158 : oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza 2008**

Recommandation des inhibiteurs de la neuraminidase en prophylaxie secondaire chez les sujets à risque, les personnes en contact étroit avec quelqu'un qui présente depuis peu des symptômes d'influenza, les sujets non vaccinés ou présentant une contre-indication à la vaccination ou chez qui le vaccin n'est pas encore efficace.

Preuves scientifiques : protection de 73% par l'oseltamivir, en prévention de la grippe saisonnière chez l'adulte en bonne santé (méta-analyse, n=1039, RR: 0,27 (95% IC 0,09-0,83), protection de 92% dans une population de personnes âgées (RCT, n=548, p:0,02), pas de conclusions pour l'amantadine, protection de 68% par le zanamivir (10 jours), chez l'adulte en bonne santé (1 RCT), de 83% chez des adolescents et adultes à risque (1 RCT), de 79% en prophylaxie secondaire chez tous les membres d'une même famille en contact avec un patient souffrant d'une influenza prouvée (1RCT), protection prouvée par le zanamivir administré pendant 5 jours (2 RCT), pas de protection parmi les travailleurs de la santé (1 RCT).

- **KCE reports. Médicaments antiviraux en cas de grippe saisonnière et pandémique. Revue de la littérature et recommandations de bonne pratique**

Efficacité démontrée mais pas recommandée des inhibiteurs de la neuraminidase en prévention primaire et secondaire chez l'adulte sain.

Pas de prophylaxie primaire chez l'enfant et le sujet à risque.

Une prophylaxie secondaire peut s'envisager chez le sujet à haut risque, non vacciné, vivant en contact étroit avec un cas probable d'influenza.

Absence de données chez la femme enceinte.

Pas de prophylaxie pour les travailleurs de la santé.

Dans les maisons de repos pour personnes âgées et MRS: pas de prophylaxie primaire, prophylaxie secondaire chez les sujets à haut risque après contact avec un cas possible de grippe indépendamment du statut vaccinal.

Efficacité, en prévention secondaire, de 81% du zanamivir (1 x 10 mg/jour, pendant 5 à 10 jours) dans des familles, de 69% chez l'adulte en bonne santé (10 mg/jour, pendant 28 jours), de 74% de l'oseltamivir (75 mg/jour, pendant 42 jours) chez l'adulte en bonne santé, de 90% dans des familles (75 mg/jour, pendant 7 jours), de 92% (75 mg/jour, pendant 42 jours) chez les résidents d'une maison de repos pour personnes âgées (80% de vaccination) durant une épidémie de grippe saisonnière.

- **WHO guidelines for pharmacologic management of pandemic H1N1 2009 influenza and other influenza viruses**

Prophylaxie post-exposition chez les sujets à risque, les travailleurs de la santé, dans les communautés ou groupes. (GRADE B)

Pas de prophylaxie pour les personnes à risque réduit. (GRADE C)

- **Clinical Practice Guideline by the Infectious Disease Society of America 2009**

Prophylaxie chez la personne à risque élevé (durant 2 semaines) après la vaccination, chez l'adulte et l'enfant d'un an et plus vaccinés ou vaccinés et immunodéprimés, chez les enfants d'un an et plus et les adultes à risque élevé de complications, chez tous les résidents (vaccinés ou non) de maisons de repos pour personnes âgées, dans les communautés en cas d'absence de vaccination ou de limitation de l'efficacité de celle-ci.

Type de traitement : zanamivir ou oseltamivir en cas d'influenza A (H3N2), zanamivir en cas d'influenza A H1N1.

- **ECDC Interim Guidance. Public health use of antivirals during influenza pandemics 2009**

Prophylaxie chez les personnes en contact direct avec un malade, personnes importantes au niveau de la continuité du fonctionnement des entreprises.

Grippe saisonnière : efficacité de 70 à 90%.

- **Antiviral prophylaxis. Guidance on the use of prophylaxis with antiviral medicines during the H1N1 pandemic. Department of Health October 2009**

Pas de prophylaxie routinière chez le sujet ayant été en contact avec le virus.

En cas de présence de facteurs de comorbidité ou chez la femme enceinte : attitude laissée à l'appréciation du médecin.

1.2.1.2. Synthèse méthodique Cochrane

- **Matheson 2009**

Prophylaxie contre le syndrome grippal:

75 mg d'oseltamivir/jour (2 RCT, RR de 1,08 ; 95% IC 0,45- 3,66)

150 mg d'oseltamivir/jour (1 RCT, RR de 1 ; 95% IC 0,25-3,95)

6,4 mg de zanamivir/jour (1 RCT, RR de 0,79 ; 95% IC 0,21-2,95)

10 mg de zanamivir/jour (2 RCT, RR de 1,51 ; 95 % IC 0,77-2,95).

- **Jefferson 2010a**

Prophylaxie primaire (4 RCT) : efficacité de 76% avec 75 mg d'olsetamivir/jour, de 73% avec 150 mg d'olsetamivir/jour, efficacité identique concernant le zanamivir (10 mg/jour).

Prophylaxie secondaire (4 RCT) : efficacité de 58 à 84% de l'olsetamivir, même effet du zanamivir dans 2 RCT.

1.2.1.3. Méta-analyses

- **Jefferson 2009a**

Prophylaxie primaire (4 RCT), prophylaxie secondaire (4 RCT) : efficacité en prophylaxie secondaire après exposition à une influenza confirmée.

- **Jefferson 2009b**

Comparé au placebo, l'oseltamivir (75 mg/jour, pendant 10 jours) est plus efficace dans le cadre de la prophylaxie secondaire dans les familles et en cas de contact individuel, chez des adultes en bonne santé et des enfants d'un an et plus, réduction de 59% pour les membres de la famille, de 68% pour les contacts individuels (1 RCT).

Seconde RCT concernant la prophylaxie secondaire chez des adultes (familles) en bonne santé (75 mg d'oseltamivir/jour pendant 7 jours + 500 mg d'acétaminophène, si nécessaire) : réduction de 89% des cas d'influenza symptomatique pour les individus, de 84% pour les familles.

Comparée au placebo, la prophylaxie secondaire par le zanamivir est plus efficace en ce qui concerne la durée des symptômes, la proportion des cas souffrant d'influenza symptomatique et d'un syndrome grippal dans des familles (ménages) et chez les individus (2 RCT).

- **Khazeni 2009b**

7 RCT (n=7021)

L'administration prolongée des inhibiteurs de la neuraminidase est très efficace pour la prévention de l'influenza symptomatique chez la personne immunocompétente de race blanche.

- **Shun-Shin 2009**

Enfants de moins de 12 ans.

Critères de jugement : disparition des symptômes, incidence de l'influenza chez l'enfant, dans une famille (ménage), en contact avec un cas index d'influenza.

L'oseltamivir (1 RCT) et le zanamivir (2 RCT) réduisent la transmission de 8%.

- **Tappenden 2009**

Amantadine, oseltamivir, zanamivir en prophylaxies saisonnière et secondaire.

Manque de RCT pour l'oseltamivir et le zanamivir en prophylaxie saisonnière, chez les adultes à risque et les personnes âgées en bonne santé, chez les enfants en bonne santé et à risque (oseltamivir), les adolescents à risque (zanamivir), imprécision concernant les groupes d'âge et les groupes à risque dans les études au niveau des ménages.

1.2.1.4. Remarques concernant les études

Concernant les personnes à risque, nous ne disposons pas d'études. Plusieurs guides de pratique recommandent une prophylaxie post-exposition. Il pourrait exister un intérêt à proposer une prophylaxie aux professionnels de la santé (KCE 2006, WHO 2009).

En cas de syndrome grippal, il n'y a aucun avantage à recourir à une prophylaxie chez les adultes et les enfants sains (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Prophylaxie contre le syndrome grippal

Oseltamivir 75 mg/jour	2 études contrôlées randomisées	RR de 1,08 (95% IC 0,45-3,66)
Oseltamivir 150 mg/jour	1 étude contrôlée randomisée	RR de 1 (95% IC 0,25-3,95)
Zanamivir 6,4 mg/jour	1 étude contrôlée randomisée	RR de 0,79 (95% IC 0,21-2,95)
Zanamivir 10 mg/jour	2 études contrôlées randomisées	RR de 1,51 (95% IC 0,77-2,95)

Par contre, en cas d'influenza confirmée, le bénéfice d'un traitement par les INAs est avéré (cfr Tableau 2).

Tableau 2. Prophylaxie en cas de Laboratory Confirmed Influenza (LCI)

Oseltamivir 75 mg/jour	2 études contrôlées randomisées	RR de 0,39 (95% IC 0,18-0,85)
Oseltamivir 150 mg/jour	1 étude contrôlée randomisée	RR de 0,27 (95% IC 0,11-0,67)
Zanamivir 6,4 mg/jour	1 étude contrôlée randomisée	RR de 1,06 (95% IC 0,54-2,08)
Zanamivir 10 mg/jour	2 études contrôlées randomisées	RR de 0,38 (95% IC 0,17-0,85)

1.2.1.4. Conclusions de la revue de la littérature

Les inhibiteurs M2 ne représentent pas un premier choix prophylactique mais, comparés au placebo, ils sont efficaces en prophylaxie de l'influenza A en traitement suivi pendant 14 à 18 semaines chez l'enfant en bonne santé. (GRADE C)

Il convient d'éviter ces agents pharmacologiques dans le cadre de la prophylaxie de l'influenza A à cause du degré élevé de résistance du virus à ces molécules. (GRADE B)

Il n'existe pas de preuves scientifiques concernant l'utilité des inhibiteurs M2 chez le sujet âgé sain ou à risque, l'adulte à risque, la femme enceinte et l'enfant à risque. (GRADE C)

Comparés au placebo, les inhibiteurs de la neuraminidase sont efficaces en prophylaxies primaire et secondaire (en cas d'influenza A virologiquement confirmée). (GRADE A)

Nous ne disposons pas de preuves au sujet de l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase chez le sujet âgé sain ou à risque, l'adulte à risque et la femme enceinte. (GRADE C)

Limitations des études :

- pas de renseignements concernant les complications, le taux d'hospitalisations, la mortalité et la qualité de vie
- pas de comparaison directe des agents pharmacologiques entre eux
- pas de données concernant les taux de résistance aux différents agents avant et pendant le traitement
- pas de données précises au sujet du statut vaccinal des patients.

1.2.2. Avis de l'expert

L'efficacité des médicaments antiviraux en prévention de la grippe a été prouvée dans plusieurs études contrôlées randomisées tant chez l'adulte que chez l'enfant (Harper 2009, Nice Guidance 158 2008, Jefferson 2010a, Shun-Shin 2009, Burch 2009). Les études ont surtout montré l'efficacité des INAs en prévention post-exposition (empêcher la grippe chez des personnes ayant récemment été en contact avec un individu souffrant d'une grippe avérée), avec une efficacité de 68% - 92%.

L'amantadine a été utilisée en prophylaxie de l'influenza A mais le pourcentage important de souches résistantes à celle-ci (plus de 40% en Europe) et la survenue éventuelle d'une résistance en cours de traitement plaident contre leur recours en première intention (Nice Guidance 158 2008, Clinical Practice Guideline 2009).

Cette molécule reste concevable en cas de résistance d'une souche virale à l'oseltamivir. A ce jour, aucune résistance au zanamivir n'a été identifiée.

Il n'existe pas d'études au sujet de l'adolescent. Les résultats concernant les adultes sont extrapolés à ce groupe.

L'usage prophylactique des antiviraux peut s'envisager chez les sujets suivants:

- résidents vaccinés ou non séjournant dans une institution

- patients à risque âgés d'au moins un an ne pouvant recevoir un vaccin annuel
- patients à risque âgés d'au moins un an en attendant l'efficacité du vaccin récemment administré (latence de 2 semaines chez l'adulte, de 6 semaines chez l'enfant).

1.2.3. Avis du jury

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

1.3.1. Revue de la littérature

1.3.1.1. L'amantadine

Guides de pratique

L'amantadine n'est pas recommandée dans le traitement de l'influenza (NHG 2008). En effet, la plupart des virus de l'influenza y sont résistants (tous les virus influenza de type B et certaines souches A) (NHG 2008, Nice Guidance 168 2008, ECDC 2009).

Son usage n'est plus recommandé pour des raisons de toxicité et de résistance. On retiendra néanmoins que ce traitement est beaucoup moins cher que celui à base d'INAs (ECDC 2009).

Synthèse méthodique Cochrane et méta-analyses

L'amantadine ne devrait pas être utilisée dans le traitement précoce de l'influenza A : « likely to be ineffective or harmful » (Jefferson 2009b).

La plupart des études menées avec l'amantadine sont de mauvaise qualité. On dispose de trop peu de preuves quant aux personnes âgées de plus de 65 ans, les patients séjournant en MRS, les femmes enceintes et les enfants (Tappenden 2009, Turner 2003).

Conclusions de la revue de la littérature

Comparée au placebo, l'amantadine est efficace dans le traitement de l'influenza de type A (diminution de la fièvre au troisième jour) chez l'enfant en bonne santé. (GRADE C)

L'effet de l'amantadine n'a pas été étudié sur base des critères de jugement suivants: mortalité et hospitalisations. (GRADE C)

Aucune preuve scientifique n'existe concernant la prévention des complications liées à l'influenza. (GRADE C)

Il n'existe pas de preuves scientifiques au sujet de l'efficacité de l'amantadine chez la personne âgée, la personne âgée à risque, l'adulte à risque, la femme enceinte et l'enfant à risque. (GRADE C)

1.3.1.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase

Deux molécules ont été étudiées : le zanamivir et l'oseltamivir.

Guides de pratique

- **NHG 2008**

L'usage thérapeutique des antiviraux n'est indiqué que chez la personne présentant un risque élevé de complications, surtout si elle n'est pas vaccinée.

- **NHG 2007**

En cas de pandémie imminente, on débutera un traitement par INAs après confirmation virologique. Pendant une pandémie avérée de grippe, il n'est plus nécessaire de se baser sur une confirmation virologique avant d'instaurer un traitement en cas de signes cliniques d'influenza.

- **NICE 2009**

Les INAs sont recommandés dans le traitement de l'influenza chez l'adulte et l'enfant à risque de complications. Il n'y a pas de différence entre ces deux produits. L'oseltamivir et le zanamivir n'ont pas été comparés de manière directe. Sur base d'une comparaison indirecte (approche bayésienne), les deux médicaments semblent équivalents.

- **KCE 2006**

Le traitement par les inhibiteurs de la neuraminidase raccourcit la durée des symptômes mais il n'existe pas de preuves scientifiques d'une réduction significative de la mortalité ou des complications

sévères telles que la pneumonie. Le traitement généralisé par les INAs chez l'adulte et l'enfant présentant un syndrome grippal n'est pas recommandé.

L'usage des INAs peut être envisagé chez l'adulte à haut risque avec des facteurs de comorbidité, indépendamment du statut vaccinal, pour autant que le traitement puisse être instauré dans les 48 heures pour l'oseltamivir et dans les 36 heures pour le zanamivir.

- **WHO 2009**

Recommandation de l'usage des INAs pour la population à risque en cas de maladie légère à modérée et chez tous les patients en cas de maladie sévère ou évolutive. L'oseltamivir sera associé à l'amantadine en cas d'influenza A (risque de résistance).

- **CPG (Infectious disease society of America) 2009**

Traitement recommandé indépendamment de la sévérité des symptômes et du statut vaccinal chez les sujets suspects d'une infection par le virus influenza ou souffrant d'influenza virologiquement confirmée et présentant un risque élevé de complications dans les 48 heures après apparition des symptômes et chez les personnes devant être hospitalisées.

- **ECDC 2009**

Ce guide de pratique établit une liste des priorités concernant l'usage des antiviraux :

- patients présentant un tableau clinique sévère, même après 48 heures
- patients à haut risque de complications
- les autres (favoriser les patients malades depuis < 48 heures).

Les INAs réduisent la durée des symptômes, diminuent la sévérité de la maladie et réduisent le taux de complications chez l'adulte et l'enfant. Il y existerait même un bénéfice en cas d'instauration tardive de l'oseltamivir en termes de réduction de progression vers une maladie plus grave ou de mortalité chez la personne à risque (études observationnelles).

- **De Keyzer 2010**

Traitement des patients à risque (immunodéficients). En cas d'insuffisance rénale terminale (GFR < 10 mL/minute) et chez les femmes enceintes (2ème trimestre de grossesse) → utilisation du zanamivir. Il existe une interaction avec le méthotrexate (augmentation du taux de celui-ci).

- **Royal College of obstetricians and gynaecologist 2009**

Traitement antiviral recommandé. Le zanamivir est le premier choix mais l'oseltamivir peut également être utilisé (préféré en cas d'influenza sévère).

- **Department of health UK 2009**

Concernant la grippe H1N1, l'oseltamivir et le zanamivir tous deux aussi efficaces. L'oseltamivir est le premier choix pour la plupart des patients. Le zanamivir est privilégié pour les femmes enceintes qui ne sont pas gravement malades et pour les enfants de plus de 5 ans souffrant d'insuffisance rénale.

En ce qui concerne la dose, les recommandations sont relativement uniformes.

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

Toutes les recommandations (guides de pratique) plaident en faveur du traitement des personnes à haut risque de complications (voir 1.1. Introduction).

Sont concernés, les sujets suspects ou en cas d'influenza confirmée (virus A et B en circulation) et présentant un risque élevé de complications : instauration du traitement dans les 48 heures après apparition des symptômes pour l'oseltamivir et dans les 36 heures pour le zanamivir (NHG 2008). Dans un guide de pratique, les auteurs suggèrent qu'il y a un intérêt à administrer le traitement même en dehors de cette limite (c'est-à-dire après 48 heures ou 36 heures) chez les patients à haut risque de complications et présentant un syndrome grippal sévère (ECDC 2009).

Synthèse méthodique Cochrane et méta-analyses

- L'oseltamivir et le zanamivir ont fait leurs preuves en termes de diminution de la durée moyenne et de soulagement des symptômes : réduction de 0,5 à 1 jour aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant en cas d'influenza confirmée (Matheson 2009, Jefferson 2010a, Burch 2009, Burli 2002). Ces données ne tiennent en général pas compte du statut vaccinal des patients.
- Chez les patients à risque élevé de complications, on ne dispose pas d'informations suffisantes pour affirmer que ces traitements sont efficaces. Néanmoins, la plupart des études ont été menées chez des individus sains et extrapolées aux patients à risque. Chez ces derniers, le traitement reste recommandé, essentiellement en raison de la gravité des complications possibles (Jefferson 2010a).
- Certaines méta-analyses ont étudié le bénéfice des INAs chez les patients à risque en ce qui concerne la durée moyenne de persistance des symptômes. L'oseltamivir et le zanamivir réduisent les symptômes de manière significative (environ 1 à 1,5 jour). Ce bénéfice est d'autant plus marqué si l'on considère une population à risque en cas d'influenza virologiquement confirmée. (Burch 2009, Burli 2002).
- Il existe peu de preuves concernant la réduction significative du risque de complications, du taux d'hospitalisations ou de mortalité par ces traitements (KCE 2006).
- Dans une étude, on note néanmoins que l'oseltamivir administré à des adolescents et des adultes atteints d'influenza en bonne santé permet une réduction de 5,3 à 1,7% du risque d'infection des voies respiratoire nécessitant un recours aux antibiotiques. Pour les patients à risque élevé, la réduction est de 18 à 12,2% (NHG 2008).
- Quatre études randomisées portant sur l'oseltamivir versus placebo montrent un effet favorable de ce traitement sur les complications nécessitant un recours à une antibiothérapie en cas de grippe confirmée (RR de 0,33 ; 95% IC 0,18-0,58) (Alves Galvao 2009). On enregistrerait une baisse significative de l'usage des antibiotiques dans le groupe recevant de l'oseltamivir par rapport au groupe placebo (RR 0,62 ; 95% IC 0,46-0,83, n=2175) (NICE 2009).
- Il semble qu'il existe également une baisse significative de l'usage des antibiotiques chez les enfants et les adultes recevant du zanamivir par rapport au groupe placebo (NICE 2009) (RC 0,79 ; 95% IC 0,63-0,99).

- Chez la femme enceinte (ou en cas d'allaitement), le zanamivir est le premier choix (sauf en cas de maladie respiratoire chronique) mais l'oseltamivir peut également être utilisé (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2009).
- Chez l'enfant de moins de 12 ans, on dispose de données suffisantes concernant l'utilité de ces traitements. L'antiviral doit être instauré dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes, après avoir éliminé une maladie bactérienne (en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants qui présentent des symptômes non spécifiques) et après confirmation de la grippe. Les études cliniques montrent que l'antiviral réduit la durée de la maladie de 1,5 jour pour le zanamivir et l'oseltamivir. On observe un soulagement plus rapide des symptômes qu'avec un placebo (RR de 1,20 ; 95% IC 1,06-1,35 pour l'oseltamivir, résultat comparable avec le zanamivir).
- Comparé au placebo, l'oseltamivir est plus efficace dans la prévention des complications de type otite moyenne chez l'enfant et infection des voies respiratoires inférieures chez l'adulte souffrant de la grippe (Jefferson 2009b).
- La survenue des otites moyennes aiguës associées serait diminuée de 40% (Jefferson 2009b).
- On ne dispose pas de données spécifiques concernant l'adolescent.

Certaines études observationnelles font également état d'une réduction de la progression vers des formes plus graves de la maladie chez la personne à risque avec un traitement par l'oseltamivir. (ECDC 2009).

Conclusions de la revue de la littérature

Comparés au placebo, les inhibiteurs de la neuraminidase ont un effet modéré sur les symptômes de l'influenza chez l'adulte en bonne santé. (GRADE A)

L'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase n'a pas été étudiée sur base des critères de jugement suivants: mortalité et hospitalisations. (GRADE C)

Aucune preuve scientifique n'existe au sujet de la prévention des complications liées à l'influenza. (GRADE C)

Il n'existe pas de preuves scientifiques concernant l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase chez la personne âgée, la personne âgée à risque, l'adulte à risque et la femme enceinte. (GRADE C)

1.3.2. Avis de l'expert

Le traitement d'une grippe saisonnière repose essentiellement sur les INAs (Swartz 2007, Voordouw 2005, Folia Pharmacotherapeutica 2009, www.influenza.be, ECDC 2008). L'efficacité de l'amantadine est mise à mal en raison d'un taux potentiellement élevé de souches virales résistantes.

Les INAs permettent de réduire de 0,5 à 1,5 jour la durée des symptômes et le délai du retour à des activités normales par rapport à un placebo, tant chez l'enfant que chez l'adulte. La plupart des études ont été menées chez des individus sains et extrapolées aux patients à risque. Il n'existe pas de données statistiquement significatives concernant l'impact des INAs sur les taux de complications et d'hospitalisations liées à la grippe. L'impact sur la mortalité est insuffisamment étudié. Chez les sujets à risque, le traitement reste recommandé, essentiellement en raison de la gravité des complications possibles et étant donné que dans cette population, l'utilisation des INAs apparaît "cost-effective" (Govaerts 2006).

L'utilisation de l'amantadine ne devra se concevoir que si la souche virale en circulation est sensible à cette molécule et montre un taux important de résistance aux INAs.

Une émergence de résistance à l'amantadine en cours de traitement est à redouter et peut atteindre des valeurs de 27% à 80% (ECDC 2007). La survenue d'une résistance aux INAs en cours de traitement est moins fréquente et a surtout été rapportée pour l'oseltamivir, particulièrement chez les enfants (0,4% à 18%).

1.3.3. Avis du jury

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 1.1. 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.

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

1.4.1. Revue de la littérature

1.4.1.1. L'amantadine

- **NICE 2008**

Concerne la prophylaxie dans tous les groupes d'âge.

Effets secondaires : nausées en vomissements, symptômes du système nerveux central (pertes de concentration, vertiges, agitation, nervosité, dépression, insomnies), fatigue et douleurs musculaires. Les effets secondaires au niveau du système nerveux central affectent surtout les personnes âgées.

- **Cochrane Review 2007** (Alves Galvao 2009)

Concerne la prophylaxie et le traitement dans tous les groupes d'âge.

On n'a observé aucune hausse significative des effets indésirables, mais les études n'étaient pas suffisamment puissantes.

- **Systematic Review BMJ** (Jefferson 2009b)

Concerne la prophylaxie et le traitement dans tous les groupes d'âge.

L'amantadine peut provoquer des insomnies, des hallucinations et de l'agitation.

CONCLUSION: L'amantadine peut provoquer des insomnies, des hallucinations et de l'agitation. (GRADE A)

1.4.1.2. Inhibiteurs de la neuraminidase

1.4.1.2.1. Oseltamivir

- **NHG 2007**

Une méta-analyse rapporte des nausées et des vomissements plus fréquents qu'avec le placebo uniquement en cas de traitement prophylactique de longue durée. Des douleurs abdominales sont également rapportées. En cas de troubles de la fonction rénale, il convient d'adapter la posologie d'oseltamivir et il ne peut pas être administré en cas de clairance de la créatinine <10 mL/min ni aux patients dialysés. Une hypersensibilité à l'oseltamivir constitue une contre-indication absolue.

Les contre-indications relatives sont : l'insuffisance rénale, l'allaitement, la grossesse et les enfants de moins d'un an. Chez l'enfant, un comportement inhabituel peut être observé.

- **NICE 2008**

Concerne la prophylaxie dans tous les groupes d'âge.

Effets secondaires : troubles gastro-intestinaux, bronchite et toux, vertiges, fatigue et symptômes neurologiques tels que maux de tête, insomnies et vertiges. Des éruptions cutanées, des réactions allergiques et, exceptionnellement, des troubles hépatobiliaires sont également rapportés. Chez l'enfant et l'adolescent, des convulsions et des syndromes psychiatriques peuvent également survenir.

- **NICE 2009**

Concerne le traitement dans tous les groupes d'âge.

Dans aucun essai, on n'observe de différence au niveau des effets indésirables graves associés au traitement médicamenteux dans les bras de l'étude.

- **Guideline Tijdschr Geneesk** (De Keyzer 2010)

Concerne les patients souffrant de pathologies à médiation immunitaire sous immunothérapie.

La sécrétion tubulaire d'anions de l'oseltamivir via les reins peut, en théorie, provoquer une interaction médicamenteuse avec le méthotrexate. En effet, le méthotrexate est également un acide faible qui est excrété via la sécrétion d'anions. La compétition entre les deux médicaments pour ce mécanisme de transport saturable via les reins pourrait induire une hausse de la concentration sanguine en méthotrexate jusqu'à atteindre des valeurs potentiellement toxiques. Dans la pratique, aucune toxicité du méthotrexate n'a été rapportée après un traitement concomitant par l'oseltamivir. Le National Health Service (UK) ne déconseille d'ailleurs pas la prise simultanée de ces deux médicaments.

- **Cochrane Review 2005** (Matheson 2009)

Concerne la prophylaxie et le traitement chez l'enfant.

Effet de l'oseltamivir sur les nausées : 75 mg/jour → OR 1,79 (95% IC 1,10-2,93)
150 mg/jour → OR 2,29 (95% IC 1,34-3,92).

- **Cochrane Review 2010** (Jefferson 2010a)

Concerne la prophylaxie et le traitement chez l'adulte.

Prophylaxie : nausées → OR 1,79 (95% IC 1,10-2,93).

Traitement : « effets indésirables divers » → OR 0,67 (95% IC 0,43-1,05).

- **Systematic Review BMJ 2009** (Jefferson 2009a)

Concerne la prophylaxie et le traitement chez l'adulte.

Nausées → OR 1,79 (95% IC 1,10-2,96).

Preuves à propos d'effets indésirables plus rares : études de qualité médiocre.

- **Systematic Review BMJ Clinical Evidence** (Jefferson 2009b)

Concerne la prophylaxie et le traitement dans tous les groupes d'âge.

Prévention : l'oseltamivir provoque des nausées et peut entraîner des automutilations et du délire.

Nausées → OR 1,79 (95% IC 1,10-2,93).

Traitement : l'oseltamivir peut provoquer des nausées/vomissements, des automutilations et du délire.

Chez l'enfant : augmentation des vomissements de 9 à 15%, OR 1,68 (95% IC 1,15-2,47).

Chez l'adulte : comme avec le placebo.

- **Systematic Review Ann Int Med** (Khazeni 2009)

Concerne la prophylaxie au long cours.

Augmentation des nausées et des vomissements → RR 1,18 (95% IC 1,16-2,33).

- **Systematic Review BMJ** (Shun-Shin 2009)

Concerne la prophylaxie (10 jours post-exposition) et le traitement chez l'enfant.

Augmentation des vomissements → NNH 20.

- Dans l'article relatif à la mise à jour de la synthèse méthodique Cochrane (Alves Galvao 2009), il est fait mention de la demande des données non publiées à la société Roche et on constate qu'il n'y avait qu'une seule étude (Freemantle 2009) ayant étudié la sécurité d'emploi des médicaments.

CONCLUSION : les effets indésirables d'oseltamivir sont les nausées, les automutilations et le délire. (GRADE A)

1.4.1.2.2. Zanamivir

- **NHG 2007**

Chez les patients souffrant d'asthme et de BPCO, l'inhalation de zanamivir peut provoquer des bronchospasmes. On rapporte par ailleurs aussi des troubles ORL ainsi que des maux de tête. Une hypersensibilité au zanamivir constitue une contre-indication absolue. Les contre-indications relatives sont : l'allaitement, les pathologies respiratoires chroniques et l'immunodéficience.

- **NICE 2008**

Les effets secondaires sont rares : bronchospasmes et phénomènes d'allergie.

- **NICE 2009**

Pas de constat d'effets indésirables importants.

- **Cochrane Review 2010** (Jefferson 2010a)

Concerne la prophylaxie et le traitement chez l'adulte.

Traitement : effets indésirables divers → OR 0,88 (95% IC 0,69-1,14).

- **Systematic Review BMJ Clinical Evidence** (Jefferson 2009a)

Concerne la prophylaxie et le traitement dans tous les groupes d'âge.

Prévention : cette étude n'a pas rapporté d'effets indésirables du zanamivir.

Traitement : inconvénients similaires à ceux du placebo.

- **Systematic Review Ann Int Med** (Khazeni 2009)

Concerne la prophylaxie au long cours.

Les effets indésirables n'ont pas augmenté avec le zanamivir: RR 1,01 (95 IC 0,94-1,08).

- **Systematic Review BMJ** (Shun-Shin 2009)

Concerne la prophylaxie (10 jours post-exposition) et le traitement chez l'enfant.

Le traitement et la prophylaxie post-exposition sont bien tolérés.

1.4.2. Avis de l'expert

1.4.2.1. L'amantadine et la rimantadine

L'amantadine et la rimantadine provoquent des effets indésirables gastro-intestinaux importants (par exemple, de l'anorexie). Les effets indésirables au niveau du système nerveux central et les retraits durant les études étaient nettement plus nombreux avec l'amantadine qu'avec la rimantadine.

1.4.2.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase

Dans l'ensemble, les inhibiteurs de la neuraminidase sont bien tolérés.

1.4.2.2.1. Oseltamivir

L'oseltamivir est associé à un risque accru de vomissements (chez l'enfant) et de nausées (chez l'adulte), surtout à la dose thérapeutique. L'oseltamivir peut entraîner de brusques changements de comportement tels que des hallucinations, des tendances suicidaires et la mort subite durant le sommeil, en particulier chez les personnes âgées de moins de 20 ans (0,01% à 0,50%).

1.4.2.2.2. Zanamivir

Etant administré par inhalation, le zanamivir provoque très rarement des bronchospasmes ou des problèmes respiratoires. Ces effets ne constituent toutefois pas une contre-indication à son administration aux patients souffrant de BPCO ou d'asthme.

1.4.3. Avis du jury

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 phytothérapeutiques (questions 2 + 4)

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

2.1.1. Revue de la littérature

2.1.1.1. Antibiotiques

Le rapport de la littérature n'a pas retenu/inclus de guides de pratique, de synthèses méthodiques, de méta-analyses ni de RCT portant sur le recours aux antibiotiques en prévention d'une infection à influenza. De même, des données relatives à la sécurité et aux effets indésirables font défaut.

Antibiotiques n'ont aucune place dans la prévention de l'influenza.

2.1.1.2. Vitamine C

Le rapport de la littérature n'a pas retenu/inclus de guides de pratique, de synthèses méthodiques, de méta-analyses ni de RCT portant sur le recours à la vitamine C dans le cadre de la prévention d'une influenza. De même, des données relatives à la sécurité et aux effets indésirables font défaut.

La vitamine C a cependant été étudiée dans le 'common cold' (rhume de cerveau).

Dans la synthèse méthodique de Clinical Evidence (Arroll 2008), la vitamine C est décrite comme étant 'unlikely to be beneficial' ('effet bénéfique peu probable'). Les auteurs affirment qu'il existe des preuves de qualité élevée selon lesquelles la vitamine C n'est pas plus efficace que le placebo que ce soit pour atténuer la sévérité des symptômes ou en réduire la durée. (GRADE A)

Une méta-analyse Cochrane (Hemilä 2009a) a inclus 13 RCT pour un total de 11350 participants. Le RR de développer un rhume en prenant de 1 à 4 g de vitamine C par jour pendant des semaines ou des mois était de 0,96 (95% IC 0,92-1,00). Un sous-groupe de 642 marathoniens et militaires qui s'entraînaient par temps très froid présentaient un RR de 0,50 (95% IC 0,38-0,66). On a cependant observé une réduction de la durée de la symptomatologie de l'ordre de 8% (95% IC 3%-13%) chez l'adulte et de 13,6% (95% IC 5%-22%) chez l'enfant. (GRADE A)

Une étude des preuves (Heimer 2009) arrive également à la conclusion selon laquelle si la durée de la symptomatologie peut être réduite, il n'en va pas de même pour la sévérité de l'infection. La vitamine C n'est pas non plus efficace en tant qu'agent prophylactique.

Dans une synthèse méthodique de 2009 (Hemilä 2009b), la vitamine C a été étudiée dans la prévention et le traitement de la pneumonie. Dans le groupe qui prenait de la vitamine C, dans 3 RCT, on constate une baisse $\geq 80\%$ de l'incidence de la pneumonie. (GRADE A)

Lorsque la vitamine C est utilisée dans le traitement de la pneumonie, on observe une diminution de la mortalité, surtout dans le groupe des patients les plus sévèrement atteints et dont le taux sanguin de vitamine C est le plus bas.

Ces résultats doivent être interprétés avec toute la prudence requise en raison de l'hétérogénéité des études et des différences biologiques.

La synthèse méthodique 'community-acquired pneumonia' ('pneumonie d'origine communautaire') de Clinical Evidence ne reprend pas ces preuves.

2.1.1.3. Phytothérapie

Le rapport de la littérature n'a pas retenu/inclus de guides de pratique, de synthèses méthodiques, de méta-analyses ni de RCT portant sur le recours à la phytothérapie dans la prévention d'une influenza. De même, des données relatives à la sécurité et aux effets indésirables font défaut.

2.1.2. Avis de l'expert

2.1.2.1. Antibiotiques

Les antibiotiques ne possèdent aucune efficacité théorique primaire contre les pathologies infectieuses provoquées par des virus. Le rôle éventuel des antibiotiques dans le cadre de la question analysée dans le présent rapport (à savoir, la prévention et le traitement de l'infection à influenza) ne peut dès lors porter que sur la prévention et/ou le traitement des complications de l'influenza sous la forme d'infections bactériennes.

Une étude observationnelle française non randomisée n'a pu montrer aucune différence pour les résultats cliniques et sociétaux lorsque les antibiotiques étaient prescrits en traitement primaire ou secondaire (Carrat 2004). Un recours inutile aux antibiotiques est de surcroît à éviter en raison du risque de sélection des bactéries résistantes (Low 2008).

2.1.2.2. Vitamine C

La vitamine C ne permet pas de prévenir la grippe. La vitamine C ne réduit pas non plus le risque de rhume. Elle atténue peut-être le stade catarrhal des rhumes.

La recherche dans la littérature selon la méthodologie décrite ci-dessus n'a permis de trouver aucun argument scientifique pouvant étayer le recours à la vitamine C dans la prévention ou le traitement de l'influenza.

2.1.2.3. Vitamines et minéraux

L'affaiblissement du système immunitaire lié à l'âge entraîne une fréquence accrue d'infections des voies respiratoires supérieures, du zona, de la tuberculose et du cancer chez le sujet âgé, de même qu'un rétablissement plus lent.

Différents auteurs suggèrent que le statut nutritionnel de certains seniors n'est pas optimal. Des apports alimentaires inadéquats peuvent être imputables à des maladies chroniques, à des problèmes économiques, psychosociaux ou physiques ou encore à la prise de médicaments et pourraient contribuer à ces changements immunologiques.

Un grand nombre de vitamines et de minéraux jouent un rôle régulateur au niveau du système immunitaire. D'où l'intérêt d'administrer aux personnes âgées des suppléments multivitaminés et des minéraux. On espère ainsi améliorer le fonctionnement du système immunitaire et réduire le risque d'infections.

Il existe peu d'études contrôlées par placebo qui étudient l'effet des suppléments en multivitamines et en minéraux sur la fonction immunitaire du sujet âgé. Les résultats de ces études sont divergents.

Dans une étude pragmatique, prospective, randomisée et contrôlée par placebo, des seniors de plus de 65 ans vivant chez eux ont reçu soit un comprimé d'un complexe de vitamines et de minéraux (n=456) soit un placebo (n=454). Le complexe contenait 800 µg de vitamine A, 60 mg de vitamine C, 5 µg de vitamine D3, 10 mg de vitamine E, 1,4 mg de thiamine, 1,6 mg de riboflavine, 18 mg de niacine, 6 mg d'acide pantothénique, 2 mg de pyridoxine, 1 µg de vitamine B12, 200 µg d'acide folique, 14 mg de fumarate de fer, 150 µg d'iode, 0,75 mg de cuivre, 15 mg de zinc et 1 mg de manganèse. Toute prise d'un supplément de vitamines ou de minéraux n'étant pas évalués dans l'étude était interdite. La durée de l'étude était de douze mois. Elle n'a montré aucun avantage de l'administration de sup-

pléments de vitamines et minéraux en prévention des infections chez les personnes âgées. Une méta-analyse d'études antérieures (de faible envergure), corrigée en fonction de la validité de ces études, est parvenue à la même conclusion. Il n'y a pas de fondement à l'administration de vitamines et minéraux en prévention des infections chez les personnes âgées vivant chez elles (Avenell 2005).

2.1.2.4. Propolis (gelée royale)

Nous ne disposons pas d'études cliniques puissantes avec la propolis. Les recherches sont pour la plupart des études précliniques de laboratoire. On trouve le plus souvent la propolis dans des mélanges. Une étude a été réalisée au sujet d'une préparation dans laquelle on trouvait de la propolis, de la vitamine C et de l'Echinacea qui était administrée chez l'enfant.

L'étude en question conclut qu'une préparation à base d'Echinacea, de propolis et de vitamine C chez l'enfant âgé d'un an à cinq ans procure une protection contre les infections des voies respiratoires. S'agissant d'un groupe d'enfants très spécifique, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés. En outre, cette préparation n'est pas disponible en Belgique. Une étude similaire avec une monopréparation (propolis) et des patients comparables aux enfants en première ligne, peut apporter davantage de lumière (Laekeman 2005).

2.1.2.5. Phytothérapie

La recherche de la littérature n'a trouvé aucune étude clinique concernant des événements cibles sérieux pouvant justifier le recours aux produits phytothérapeutiques dans la prévention de l'influenza.

L'interprétation des résultats des recherches cliniques sur les médicaments à base de plantes est rendue malaisée par de nombreux facteurs, notamment les variations importantes au niveau des critères d'inclusion des patients, des sous-espèces d'une plante qui sont utilisées, des parties de la plante employées et du mode de préparation des produits.

Sur la base du mécanisme d'action, en théorie, l'Echinacea peut protéger contre la grippe. L'Echinacea agit via ce que l'on appelle la 'para-immunité' ou 'immunité cellulaire'. Les préparations à base d'Echinacea (surtout *E. purpurea*) activent les macrophages *ex vivo*. Des études pilotes avec des volontaires en bonne santé indiquent d'importantes dispersions individuelles en ce qui concerne la réponse immunologique. Il est fort probable que tout le monde ne réagit pas de manière aussi forte à l'Echinacea.

A en croire la publicité, l'Echinacea *purpurea* renforce la résistance de l'organisme contre les infections bactériennes et virales. De surcroît, il stimule l'activité des globules blancs, prévient la propagation des infections et stimule le système lymphatique.

Une méta-analyse fournit un rapport positif à propos d'Echinacea. Il note une réduction de l'incidence des rhumes de même qu'une atténuation de la sévérité et une diminution de la durée des symptômes (Shah 2007). Mais lorsque l'on désire transposer ces constats dans la pratique, nous nous heurtons à plusieurs obstacles.

La variation au niveau des critères d'inclusion dans les études groupées est importante : variation au niveau de la population (adultes et enfants en bonne santé), durée du traitement (à court ou à long terme), traitement préventif ou curatif, voie d'infection naturelle ou inoculation.

Mais, la démarche thérapeutique pose elle aussi un problème. Il existe trois variétés d'Echinacea: *E. purpurea*, *E. angustifolia* ou *E. pallida*. Dans les études, chacune de ces trois variétés pouvait être utilisée. En outre, on utilise aussi bien la partie aérienne que sous-terrainne de la plante, isolément ou en mélange. Les préparations à base d'Echinacea peuvent être liquides (jus extrait des parties aériennes, teintures, essentiellement des teintures-mères, extraits) ou solides. Les extraits sont préparés avec de l'éthanol.

Il n'y a pas non plus d'unanimité à propos des régimes de traitement. Des études suggèrent qu'après une première stimulation de la phagocytose, celle-ci se normalise à nouveau en cas de prise journalière pendant plus de 5 jours.

Comme nous l'avons déjà dit, les résultats concernent le rhume. Ils ne sont dès lors pas directement transposables à l'influenza. Néanmoins, l'analyse présente les écueils rencontrés lorsque la recherche clinique concerne des médicaments à base de plantes (produits de phytothérapie).

Effets indésirables :

Les préparations à base d'Echinacea peuvent provoquer des réactions allergiques chez 5 à 20% des patients atopiques (Mullins 1988, Mullins 2002, Laekeman 2005).

Si l'on introduit *Uncaria tomentosa* (Willd) G.C. (griffe de chat) dans PubMed, on obtient 112 références. La variété pentacyclique possède une activité biologique ciblée sur l'inflammation et l'immunité. Ne disposant pas d'études cliniques, nous ne pouvons nous baser que sur des recherches pratiquées le plus souvent in vitro.

Uncaria tomentosa: en dépit des résultats prometteurs des recherches expérimentales, il est encore quelque peu prématuré et cette plante n'est pas directement candidate avec des preuves convaincantes dans la lutte contre la grippe (Wagner 1985, García Giménez 2010).

Au sujet du Ginseng, nous faisons une distinction entre le *Panax ginseng* C.A. Meyer asiatique (Corée) et le *Panax quinquefolius* L. d'Amérique du Nord. La protection contre les infections des voies respiratoires supérieures a été étudiée dans 4 études cliniques canadiennes avec un extrait bien précis du ginseng nord-américain. Une autre étude a été réalisée avec l'extrait G115 du ginseng asiatique. En comparaison avec le placebo, le nombre d'infections des voies respiratoires aériennes a diminué, mais pas de manière significative (RR 0,70 ; 95% IC 0,48-1,02). Il semble que le ginseng nord-américain raccourcisse la durée des rhumes en cas de prise préventive pendant une période de 8 à 16 semaines (Seida 2009).

Les études cliniques avec le ginseng russe ou *Eleutherococcus senticosus* visent surtout une action d'adaptation aux stress avec éventuellement une protection contre les infections provoquées par le virus de l'herpès. Les extraits utilisés ne sont pas toujours décrits de manière suffisamment claire. En conséquence, toute extrapolation à la prévention de l'influenza reste de la spéculation.

On attribue au ginseng des effets immunomodulateurs sur la base d'études effectuées avec un modèle murin expérimental (Quan 2007). Une étude critique basée sur une recherche systématique de la littérature qui n'est pas reprise dans l'étude de la littérature susmentionnée, n'a pas non plus pu avancer d'arguments basés sur des preuves soutenant le recours à une thérapie « complémentaire » ou « alternative » dans l'influenza (Guo 2007).

Quiconque recherche une médecine basée sur les preuves (evidence based medicine) pour l'utilisation des médicaments phytothérapeutiques (herbal medicinal products) et des préparations polyvitaminées et à base de minéraux restera sur sa faim. A l'avenir, de telles préparations pourraient jouer un rôle, même en l'absence de preuves convaincantes. L'usage courant et une généralisation des indications thérapeutiques, voire des arguments allant dans le sens d'une « augmentation de la résistance » pourraient mener à un positionnement officiel.

2.1.3. Avis du jury

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

2.2.1. Revue de la littérature

2.2.1.1. Antibiotiques

On a recours aux antibiotiques en prévention des complications associées à l'influenza, mais pas pour le traitement de l'influenza à proprement parler.

La recherche de la littérature a donné 285 résultats qui ont fourni 45 études.

Il n'y a pas d'études qui se sont intéressées à l'effet des antibiotiques pour prévenir les complications associées à l'influenza, comme la pneumonie. Diverses études montrent que les antibiotiques sont trop souvent prescrits aux personnes présentant un syndrome grippal ou atteintes de grippe établie, même en l'absence de tout signe d'infection bactérienne et d'une comorbidité.

Une étude française s'est intéressée aux implications cliniques et sociales chez 701 personnes (56% influenza-positives) selon qu'elles aient été soignées ou pas par antibiotiques. A la fin de l'étude, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la durée de la maladie, le nombre de secondes consultations et le nombre de jours d'incapacité de travail. Les auteurs en concluent que l'administration d'antibiotiques en traitement de première intention de l'influenza est inutile et coûteuse (Chidiac 2006, Carrat 2004).

Bien que la plupart des infections des voies respiratoires soient d'origine virale, elles représentent les trois quarts de la consommation totale d'antibiotiques. Des études récentes montrent que la proportion de personnes présentant un syndrome d'allure grippale auxquelles on a prescrit un antibiotique représente le double de l'incidence réelle des infections auxquelles sont destinés les antibiotiques (Low 2008).

Il ressort d'études épidémiologiques que 17% des adolescents et des adultes présentant une maladie d'allure grippale reçoivent un antibiotique pour une infection des voies respiratoires durant une épidémie d'influenza.

La pneumonie affecte 1-2% des patients. Le *Staphylococcus aureus* est un pathogène très courant dans la pneumonie consécutive à une grippe (Low 2008).

Atuellement, en cas de symptômes respiratoires bénins, il n'existe aucune preuve en faveur d'un traitement empirique par antibiotiques durant une pandémie. Aucun élément ne justifie que l'on s'écarte des guides de pratique sur l'influenza qui ne prévoient les antibiotiques que chez les personnes présentant des signes et des symptômes de pneumonie, certainement chez le très jeune enfant et les personnes âgées. Un recours plus large aux antibiotiques ne peut qu'accroître la résistance.

Il est souvent malaisé de faire la différence entre une pneumonie virale et une pneumonie bactérienne. Pour cette raison, il est préférable de prescrire des antibiotiques aux patients souffrant d'une pneumonie (Bonten 2006).

Une recommandation soutient la pratique journalière (British Infection Society 2007).

En règle générale :

- une influenza sans complications guérit le plus souvent spontanément en 7 jours, même si la toux et la fatigue peuvent durer pendant des semaines
- les patients dont l'état de santé régresse ou qui présentent une comorbidité doivent de préférence être soignés selon les bonnes pratiques médicales adaptées à cette maladie, dans le cas où elles existent.

Influenza sans pneumonie:

Les antibiotiques doivent être envisagés chez l'adulte préalablement en bonne santé dont les symptômes s'aggravent (fièvre persistante et augmentation de la dyspnée). On prescrira de préférence une association amoxicilline-acide clavulanique ou une tétracycline.

Influenza avec pneumonie sans gravité:

généralement, les antibiotiques oraux suffisent.

Influenza avec pneumonie grave:

hospitalisation en vue de l'administration d'antibiotiques par voie parentérale.

Antibiotiques chez l'enfant:

lorsque les antibiotiques oraux s'avèrent nécessaires, la préférence est accordée à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Remarque du jury : les guides de pratique ne correspondent pas aux recommandations de la BAP-COC. (<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/BAPCOC/index.htm> ou via http://www.pubmed.be/832250_BW_NL_01_84_IC.pdf).

2.2.1.2. Vitamine C

Nous n'avons trouvé aucune étude qui se soit intéressée à l'efficacité réelle de la vitamine C dans l'influenza.

2.2.1.3. Phytothérapie

S'agissant des phytothérapeutiques, il n'existe pas d'études cliniques avec des événements cibles solides.

Les substances végétales ont été étudiées quant à leur activité antivirale contre l'influenza (Halkes 2009, Demeyer 2009).

- Les flavonoïdes exercent un effet inhibiteur sur l'activité de la neuraminidase.
- Les polyphénols réduisent la fixation du virus de l'influenza sur les cellules de l'hôte.
- *Hypericum perforatum* (millepertuis) est virucide.
- *Glycyrrhiza glabra* (réglisse) prévient l'absorption du virus par les cellules de l'hôte et stimule la production d'interféron par les lymphocytes T.

Agents phytothérapeutiques disponibles pour le traitement de l'influenza

- Sureau (*Sambucus nigra*) : l'extrait de la baie de sureau qui est standardisé sur les flavonoïdes (Sambucol) bloque l'hémagglutinine et inhibe l'activité de la neuraminidase.

Une RCT de faible envergure (n=27) a objectivé une amélioration significative par rapport à un groupe témoin chez des adultes et des enfants présentant une influenza de type B confirmée par la virologie ou un syndrome d'allure grippale. La fièvre a baissé après 2,4 jours dans le groupe prenant du sureau par rapport à 3,3 jours dans le groupe-témoin. La durée moyenne de la maladie était de 2,7 jours dans le groupe qui prenait du sureau et de 4 jours dans le groupe témoin (Demeyer 2009).

Une seconde RCT (n=60) a conclu à une amélioration chez des adultes souffrant d'une influenza de type A ou B avec confirmation virologique après 3,1 jours par rapport à 7,1 jours dans le groupe-témoin (Demeyer 2009).

En ce qui concerne l'Echinacea, un produit que l'on retrouve probablement dans plus de 200 préparations différentes, dans la synthèse méthodique du « common cold », Clinical Evidence évoque une 'unknown effectiveness' (efficacité réelle inconnue). Les effets indésirables de ce produit ne sont pas connus.

2.2.2. Avis de l'expert

2.2.2.1. Antibiotiques

Les antibiotiques ne possèdent aucune efficacité théorique primaire contre les pathologies infectieuses provoquées par des virus. Le rôle éventuel des antibiotiques dans le cadre de la question analysée dans le présent rapport (à savoir, la prévention et le traitement de l'infection à influenza) ne peut dès lors porter que sur la prévention et/ou le traitement des complications de l'influenza sous la forme d'infections bactériennes.

Des complications, sous la forme d'infections bactériennes aiguës des voies respiratoires, sont fréquentes dans l'influenza (Low 2007, Chidiac 2006). Si les antibiotiques ont certes leur place dans le traitement de ces infections secondaires, le débat sur la question sort, stricto sensu, du contexte de la question formulée ci-dessus.

Le défi pour le médecin consiste à faire une distinction correcte entre les infections respiratoires virales et bactériennes. L'usage incorrect des antibiotiques dans l'influenza consiste dès lors à en prescrire en raison d'une suspicion d'infection bactérienne qui en réalité n'est pas présente. En effet, aucune donnée ne prouve que les antibiotiques soient utiles chez les patients souffrant d'une infection à influenza sans infection bactérienne (Chidiac 2006). Une étude observationnelle française non randomisée n'a pu montrer aucune différence pour les résultats cliniques et sociétaux lorsque les antibiotiques étaient prescrits en traitement de première intention ou de manière secondaire (Carrat 2004). Un recours inutile aux antibiotiques est de surcroît à éviter en raison du risque de sélection des bactéries résistantes (Low 2007).

On peut donc conclure que les antibiotiques n'ont pas leur place dans la prévention ni dans le traitement de l'infection à influenza. On peut néanmoins avoir recours aux antibiotiques pour le traitement des infections secondaires bactériennes, mais dans ce cas, la décision doit être prise sur la base de guides de pratique validés, pour éviter une consommation inutile de ces médicaments. Dans l'étude de la littérature, on se réfère aux recommandations britanniques (British Infection Society 2007) qui sont toutefois ciblées sur un scénario de grippe pandémique.

2.2.2.2. Vitamine C

L'effet curatif de la vitamine C sur la grippe n'est pas prouvé (Hemilä 2009a).

La revue de la littérature, utilisant la méthodologie présentée ci-dessus, n'a pas fourni d'arguments scientifiques susceptibles de défendre le recours à la vitamine C pour traiter l'influenza.

2.2.2.3. Vitamines, minéraux et probiotiques

Concernant l'influenza, nous n'avons connaissance d'aucune donnée.

2.2.2.4. Phytothérapie

La recherche de la littérature n'a pas permis de trouver d'étude clinique avec des événements cibles adéquats permettant de retenir le recours aux produits phytothérapeutiques pour traiter l'influenza.

Certaines publications indiquent cependant des effets antiviraux de certains produits in vitro, notamment l'extrait de sureau (Vlachojannis 2010).

Un examen critique fondé sur une recherche systématique dans la littérature qui n'est pas reprise dans l'examen de la littérature précité n'a pas non plus permis d'avancer des arguments basés sur des preuves soutenant l'application d'une thérapie "complémentaire" ou "alternative" dans l'influenza (Guo 2007).

L'interprétation des résultats des recherches cliniques sur les médicaments à base de plantes est rendue malaisée par de nombreux facteurs, notamment les variations importantes au niveau des critères d'inclusion des patients, des sous-espèces d'une plante qui sont utilisées, des parties de la plante employées et du mode de préparation des produits.

En Belgique, Echinacin® est enregistré comme médicament. Comme indication, on peut lire: ... *est utilisé dans le traitement des symptômes des infections des voies respiratoires aériennes, après exclusion de toute pathologie grave...* Il s'agit d'un concentré obtenu après pression des parties aériennes d'Echinacea purpurea. Par ailleurs, nous disposons de teintures mères d'Echinacea purpurea. Les teintures mères sont préparées à partir de la plante fraîche. Elles contiennent également une grande quantité d'alcool (généralement 60%). Dans le cas d'Echinacea, la teinture est préparée avec un mélange des parties aériennes (95%) et de racines (5%). Les teintures mères sont les matières premières des préparations homéopathiques mais sont également utilisées non diluées. Elles ne portent aucune indication thérapeutique.

La monographie européenne d'Echinacea purpurea mentionne comme indication d'un usage bien établi ('well-established use') : ... *Produit phytothérapeutique pour la prévention à court terme et le traitement du rhume...* La monographie laisse entendre un effet immunostimulant. Seul le jus en tant que tel ou sa forme déshydratée sont retenus comme 'well established use' (monographie de l'EMA Echinacea 2008).

Si l'on introduit Uncaria tomentosa (Willd) G.C. (griffe de chat) dans PubMed, on obtient 112 références. La variété pentacyclique possède une activité biologique ciblée sur l'inflammation et l'immunité. Ne disposant pas d'études cliniques, nous ne pouvons nous référer qu'à des recherches précliniques (le plus souvent in vitro).

Concernant Uncaria tomentosa, en dépit des résultats prometteurs des recherches expérimentales, il est prématuré de retenir le recours à cette plante, faute de preuves convaincantes, dans le domaine de la lutte contre la grippe (Wagner 1985, Garcia Giménez 2010).

Les preuves (evidence based medicine) concernant l'utilisation des médicaments phytothérapeutiques (herbal medicinal products) et des préparations polyvitaminées et à base de minéraux font défaut. A l'avenir, de telles préparations pourraient jouer un rôle, même en l'absence des preuves formelles. L'usage courant et une généralisation des indications thérapeutiques, voire la mise en évidence d'arguments allant dans le sens d'une augmentation de la résistance immunitaire pourraient mener à un positionnement officiel.

2.2.3. Avis du jury

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 (questions 6 + 7 + 8)

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)

3.1.1.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

Dept. of health UK (http://www.cks.nhs.uk/immunizations_seasonal_influenza/evidence), Fiore 2009, ECDC 2008, Opstelten 2008, Conseil Supérieur de la Santé 2009: tous les guides de pratique s'accordent à reconnaître que la vaccination n'est pas recommandée chez l'adulte en bonne santé, à l'exception des personnes à risque (pathologie chronique).

Dans certains guides de pratique, on trouve la mention: chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, les femmes enceintes et les personnes qui sont en contact avec des enfants de moins de 5 ans (Fiore 2009) ou qui vivent sous le même toit qu'un enfant de moins de 6 mois (Conseil supérieur de la santé 2009).

Recommandations contradictoires pour les plus de 50 ans : selon ECDC 2008 et Fiore 2009, les preuves sont insuffisantes pour vacciner à partir de cet âge ; le Conseil Supérieur de la Santé 2009 préconise en revanche la vaccination.

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'effet de la vaccination contre l'influenza chez l'adulte en bonne santé a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche: jusqu'à janvier 2006). Remarque: limitations de cette méta-analyse : posologies et schémas différents, études sur les quatre dernières décennies (changements au niveau de la production des vaccins).

1. Vaccins antigrippaux inactivés (32 études, n=27876)

1.1. Influenza

80% d'efficacité théorique (95% IC 57-91%), le vaccin correspond donc bien à la souche circulante et aux recommandations de l'OMS.

50% d'efficacité théorique (95% IC 27-65%), si le vaccin ne présente pas de bonne correspondance/concordance avec le virus circulant.

Visites chez le médecin : -42% (95% IC 9-63%).

Jours de maladie : -0,48 jour (95% IC -0,62 à -0,34).

Absentéisme au travail : -0,21 jour (95% IC -0,36 à -0,05).

En comparaison avec le placebo ou un groupe non vacciné, la vaccination contre la grippe ne réduit pas le nombre d'hospitalisations (4 études) ou de pneumonie (2 études). La vaccination n'a aucun impact sur la prescription éventuelle d'un médicament (par exemple, un antibiotique).

1.2. Maladie d'allure grippale

Efficacité réelle de 30% (95% IC 27-41%) et de 16% seulement si l'on exclut les études 1968-1969 (pandémie) (et de 12% si le vaccin ne présente pas une bonne correspondance).

Conclusion : la synthèse méthodique Cochrane de Demicheli 2004 montre que l'efficacité réelle des vaccins antigrippaux inactivés dans ce groupe est trop faible pour prévenir les pathologies d'allure grippale et que ces vaccins ont un impact réduit sur l'absentéisme.

2. Vaccins vivants atténués à administration intranasale (19 études, n=29955)

Efficacité théorique contre l'influenza de 62% (95% IC 45-73%, 6 études) et efficacité réelle contre les pathologies d'allure grippale de 10% (95% IC 4-16%, 6 études), indépendamment de la correspondance avec les recommandations de l'OMS ou la souche circulante.

Pas d'effet sur mortalité. Pas d'effet sur les complications telles que la pneumonie, l'otite, la bronchite.

3. Vaccins inactivés à administration intranasale (4 études, n=1674)

Efficacité réelle contre les pathologies d'allure grippale de 42% (95% IC 17-60%, 4 études), indépendamment de la correspondance avec les recommandations de l'OMS ou la souche circulante.

Pas de preuve (pas d'étude) à propos de l'effet sur les complications. Effet indésirable sévère : forte association entre la paralysie faciale et le vaccin intranasal virosomal inactivé en Suisse (retiré du marché).

Randomised clinical trials (RCT) après janvier 2006

1. Vaccins inactivés

Une étude de Beran (2009; n=7652) avec un vaccin antigrippal trivalent fractionné inactivé versus placebo montre une efficacité théorique de 62% (95% IC 46-73%) contre l'influenza (toutes les souches virales, confirmation par la culture) chez l'adulte en bonne santé. La qualité de l'étude est modérée. (GRADE B)

Une étude de Monto (2009; n=1138) avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé versus placebo montre une efficacité théorique de 68% (95% IC 46-81%) contre l'influenza (toutes les souches virales, confirmation par une culture ou un PCR) chez l'adulte en bonne santé. L'étude est de bonne qualité. (GRADE A)

Une étude de Ohmit (2006; n=728) avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé versus placebo montre une efficacité théorique de 75% (95% IC 42-90%) contre l'influenza (toutes les souches virales, confirmation par une culture ou un PCR) chez l'adulte en bonne santé pendant la saison d'hiver 2004-2005 (avec une mauvaise concordance entre le vaccin et les souches virales circulantes). Cette efficacité théorique a diminué jusqu'à 16% (95% IC -171-70%) au cours de l'année suivante 2005-2006 où la grippe a trop peu circulé, de sorte que l'étude n'était pas suffisamment puissante au cours de cette deuxième année (Ohmit 2008; n=1205). L'étude est de bonne qualité. (GRADE A)

2. Vaccins vivants atténués à administration intranasale

Une étude de Monto (2009; n=1139) avec un vaccin antigrippal trivalent vivant atténué versus placebo montre une efficacité théorique de 36% (95% IC 0-59%) contre l'influenza (toutes les souches virales, confirmation par une culture ou un PCR) chez l'adulte en bonne santé. L'étude est de bonne qualité. (GRADE A)

Une étude de Ohmit (2006; n=725) avec un vaccin antigrippal trivalent vivant atténué versus placebo montre une efficacité théorique de 48% (95% IC 0-72%) contre l'influenza (toutes les souches virales, confirmation par une culture ou une PCR) chez l'adulte en bonne santé pendant la saison d'hiver 2004-2005 (avec une mauvaise concordance entre le vaccin et les souches virales circulantes). Cette efficacité théorique a diminué jusqu'à 8% (95% IC -194-67%) au cours de l'année suivante 2005-2006 où la grippe a trop peu circulé, de sorte que l'étude n'était pas suffisamment puissante au cours de cette deuxième année (Ohmit 2008; n=1191). L'étude est de bonne qualité. (GRADE A)

Études de cohorte et études de cas cliniques

En raison des problèmes de fiabilité des résultats avec ces types de conception d'étude et des preuves de qualité disponibles sur la base de RCT, nous n'avons pas retenu ces travaux dans cette étude de la littérature.

Conclusions de la revue de la littérature

Les vaccins contre l'influenza (injectables et à administration intranasale) sont efficaces pour réduire le nombre cas d'influenza chez l'adulte en bonne santé, surtout en cas de bonne correspondance entre le vaccin et les souches virales circulantes et en cas d'incidence élevée de l'influenza. (GRADE A) Les RCT plus récentes confirment ces conclusions aussi bien pour les vaccins inactivés injectables que pour les vaccins vivants atténués à administration intranasale.

Ce n'est que dans le cas des vaccins inactivés à administration nasale que les preuves semblent moins fiables en raison du petit nombre d'études qui sont reprises dans la synthèse méthodique Cochrane (4 études) ainsi que de la carence en RCT.

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

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

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

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

3.1.1.2. Avis de l'expert

Ces études démontrent indubitablement que le vaccin (au sens global du terme, sans qu'il soit possible de différencier un produit des autres) induit non seulement une immunité chez la majorité des adultes sains vaccinés mais aussi une protection clinique contre des infections prouvées à influenza. Il est important en effet de « juger » l'efficacité du vaccin dans ce contexte clinique car il n'existe pas de taux d'anticorps garantissant une protection complète contre l'infection clinique (Davies 1989). Les taux protecteurs de 1/40 en hémagglutination indirecte faisant partie des critères évalués lors des études d'enregistrement ne représentent en effet que les taux protégeant +/- 50% des individus. S'il existe un parallélisme global entre taux élevé et protection, un taux élevé peut ne pas protéger une personne âgée par exemple (Gravenstein 1994). Le fait que, dans les études, cette protection diminue en cas de mauvaise concordance entre les souches vaccinales et celles du pic épidémique ne doit en rien influencer le jugement : il s'agit là d'un « pari de santé publique » issu de données internationales analysées par un organe ad hoc supranational (comité de l'OMS) dont l'adéquation (majoritairement bonne) ne peut être jugée qu'a posteriori et sur lequel les responsables de la santé tout comme le praticien n'ont pas de prise. De même, le fait que l'efficacité clinique (effectiveness) ne soit que de 30 ou même 16% face à un syndrome grippal au sens large du terme ne doit pas plus perturber. De multiples virus respiratoires circulent en cette période hivernale (par exemple du Virus Respiratoire Syncytial (RSV) dont la pathogénie et l'impact chez l'adulte et la personne âgée sont nettement sous-estimés) et on ne peut attendre du vaccin qu'il protège contre toutes les infections virales systémiques du moment. Enfin, il ne faut pas s'étonner d'un « manque d'impact » sur des critères comme les hospitalisations, les pneumonies, ... qui sont suffisamment rares dans ce groupe de gens d'âge moyen et en bonne santé.

Par contre, la vaccination réduit le nombre de visites médicales ou de congés de maladie/empêchement de travail dans le contexte de cause grippale avérée et de bonne correspondance du virus circulant et des souches vaccinales, ce qui est un critère plus pertinent pour ces patients. Qu'il n'en soit plus de même si cette concordance n'existe pas ou si tous les syndromes grippaux sont

envisagés n'enlève rien à l'intérêt du vaccin concernant l'objectif visé (cf. supra) (Demicheli 2004). On ne demande pas à un gilet pare-balles de vous protéger de la strangulation (« toutes les causes de syndrome grippal ») ou d'une balle de mitrailleuse lourde (non adéquation)....

Les auteurs de la revue bibliographique soulignent bien les imperfections inhérentes à ce type de méta-analyse qui regroupe des études pratiquées sur plusieurs décennies (évolution dans la production des vaccins) et utilisant des substrats finalement non strictement identiques d'une firme productrice à l'autre.

Enfin, les études plus récentes, et de bonne qualité globale, de Ohmit (2006), Beran (2009) et Monto (2009) vont dans le même sens (protection clinique contre les souches épidémiques si adéquation), le raisonnement appliqué reste valable.

Les données concernant les vaccins vivants atténués sont moins pertinentes pour notre pays/l'Europe où ils ne sont pas diffusés actuellement. Leur efficacité semble plus indépendante (tant dans la méta-analyse que dans les études plus récentes) de la concordance souche vaccinale/souche épidémique, probablement par l'induction d'une immunité plus globale au niveau de la porte d'entrée nasopharyngée (rôle des IgA sécrétoires,...). Pour le reste, les considérations émises pour les vaccins inactivés sont également valables ici.

Il y a des imperfections dans les méta-analyses, essentiellement dues au fait que les études se succèdent sur de nombreuses années, que le vaccin évolue pendant ce temps et que les substrats des études ne sont pas identiques. Il faut noter que dans les contextes européen et belge, seules les données concernant les vaccins inactivés sont pertinentes, puisque les vaccins vivants atténués (notamment par voie intranasale) ne sont pas diffusés actuellement.

3.1.1.3. Avis du jury

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

3.1.2.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Department of health (UK):** http://www.cks.nhs.uk/immunizations_seasonal_influenza/evidence/

L'immunisation contre l'influenza n'est pas recommandée chez l'enfant en bonne santé par la majorité des guides de pratique au Royaume-Uni.

- **Committee on Infectious Diseases (2009)**

Tous les enfants âgés de 6 mois à 18 ans reçoivent chaque année un vaccin saisonnier trivalent (< 9 ans 2 doses, ≥ 9 ans une dose), avec une attention particulière pour les enfants présentant un risque accru de complications de l'influenza (notamment les enfants atteints d'une pathologie chronique ou immunodéprimés).

- **ECDC: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination (2008)**

Tous les enfants et adolescents (< 16 ans) qui prennent de l'acide acétylsalicylique au long court. Données disponibles insuffisantes pour considérer l'enfant comme à haut risque.

- **NHG standaard (Opstellen 2008)**

Chez l'enfant et l'adolescent de 6 mois à 18 ans prenant des salicylates au long cours.

Etudes systématiques et méta-analyses

Remarque : études de mauvaise qualité.

L'effet de la vaccination antigrippale chez l'enfant en bonne santé a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (Jefferson 2008). (GRADE B)

Vaccins antigrippaux inactivés

Efficacité théorique de 69% (95% IC 55-78%) (n=710) contre une grippe établie chez l'enfant de plus de 6 ans, efficacité théorique non significative de 39% (95% IC 0-66%) (n=132) chez l'enfant de moins de 6 ans et efficacité théorique non significative de 45% (95% IC 0-82%) (n=786) chez l'enfant de moins de deux ans.

L'efficacité réelle des vaccins inactivés en matière de prévention des infections d'allure grippale n'est que de 36% (95% IC 24-46%) (n=19388). Nous n'avons trouvé aucune preuve pour l'enfant âgé de moins de 2 ans. Pas de données relatives à la sécurité chez l'enfant de moins de deux ans.

Vaccins vivants atténués à administration intranasale

Efficacité théorique de 53% (95% IC 28-38%) (n=60) contre une grippe établie chez l'enfant de plus de 6 ans, efficacité théorique de 85% (95% IC 77-90%) (n=5941) chez l'enfant de moins de 6 ans et pas de preuves d'une efficacité théorique chez l'enfant moins de 2 ans.

L'efficacité réelle des vaccins vivants dans la prévention des infections d'allure grippale n'est que de 33% (95% IC 28-38%) (n=188418) en comparaison avec un placebo ou l'absence d'intervention. Nous n'avons pas trouvé de preuves pour l'enfant âgé de moins de 2 ans.

Il n'est pas prouvé que l'efficacité réelle s'améliore après l'administration de 2 doses.

Autres méta-analyses

Une autre méta-analyse a encore été publiée après septembre 2007 (Rhorer 2009). Efficacité théorique contre la grippe établie dans la tranche d'âge 6 mois – 71 mois (n=10716, par analyse de protocole) d'une ou de deux dose(s) d'un vaccin antigrippal trivalent atténué : 77% (95% IC 72-80%). Remarque : qualité B, 9 études, 1 vaccin spécifique, uniquement par analyse de protocole (pas d'intention de traiter).

Randomised clinical trials (RCT) après septembre 2007

Les RCT ont été intégrés dans la méta-analyse de Rhorer: Ashkenazi (2006), Belshe (2007) et Bracco Neto (2009).

Une étude (RCT) de Zaman (2008) s'est intéressée à l'effet bénéfique de la vaccination des femmes enceintes avec un vaccin inactivé sur le nouveau né (<6 mois) : efficacité théorique de 63% (95% IC 5-85%) dans le cas d'une grippe établie, efficacité réelle de 29% (95% IC 7-46%) pour chaque infection des voies respiratoires accompagnée de fièvre chez le nouveau-né. Efficacité réelle chez la mère : 36% (95% IC 4-57%). (GRADE B)

Conclusions de l'étude de la littérature

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)

Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, les preuves de l'efficacité théorique n'ont été constatées que dans une méta-analyse (Rhorer 2009; GRADE B. Tableau 3) et ont été contredites dans une synthèse méthodique Cochrane (Jefferson 2008; GRADE B). Les preuves de l'efficacité théorique dans cette catégorie d'âge sont trop limitées.

Il existe une grande différence entre l'efficacité réelle et l'efficacité théorique. (GRADE B)

3.1.2.2. Avis de l'expert

La qualité des preuves apportées est ici moindre. (GRADE B)

Aucune donnée n'existe pour les enfants de moins de 2 ans pour lesquels le clinicien ne peut rien recommander (sauf sous l'aspect d'une protection de cohorte induite par la vaccination familiale/de l'entourage).

Pour les enfants de plus de 6 ans (âge scolaire), les données de protection sont très proches de celles des adultes et le même raisonnement peut s'appliquer dans leur interprétation. Sur un plan individuel et dans un contexte de protection contre la grippe (et pas l'une des multiples viroses fréquentes à cet âge !), le vaccin est efficace.

Entre 2 et 6 ans, la réelle pertinence clinique de la vaccination n'est, par contre, pas prouvée (en tout cas avec une seule dose de vaccin inactivé) par de bonnes études.

Les vaccins vivants atténués administrés par voie nasale (non disponibles chez nous) semblent plus efficaces chez les enfants de plus de 2 ans en âge préscolaire, tout spécialement si deux doses sont administrées. Le type d'immunité locale induite joue ici pleinement son rôle et (on y reviendra) l'acceptation de la vaccination -et de deux doses- rend cette voie doublement intéressante dans le futur. Dans trois études randomisées comparatives : vaccin trivalent atténué-vaccin vivant atténué intranasal (deux doses avant l'âge scolaire et une dose de 6 à 17 ans), la protection assurée par le vaccin vivant atténué était significativement plus élevée contre les infections à influenza prouvées.

Les vaccins vivants atténués par voie nasale semblent plus efficaces à partir de 2 ans si 2 doses sont administrées. L'acceptation de ce mode d'administration est bonne. Cette efficacité est établie dans 3 études randomisées comparatives, pour ce qui est de la protection contre des infections à influenza prouvées.

3.1.2.3. Avis du jury

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

3.1.3.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

L'immunisation contre l'influenza est recommandée pour les sujets âgés de plus de 65 ans par le Ministère de la Santé Publique au Royaume-Uni. Des données de qualité émanant de d'études randomisées contrôlées font défaut. Il existe des données issues d'études de cohorte selon lesquelles, pour les personnes âgées résidant dans une institution de soins, le vaccin antigrippal (s'il présente une concordance avec la souche circulante et que la circulation du virus est élevée) est efficace pour réduire les cas de maladies d'allure grippale, de pneumonies, d'hospitalisations pour cause d'influenza ou de pneumonies et de mortalité secondaires à une grippe ou à une pneumonie. Dans le cas des personnes âgées vivant chez elles dans la collectivité, l'immunisation contre l'influenza réduit le nombre d'hospitalisation et la mortalité toutes causes confondues (http://www.cks.nhs.uk/immunizations_seasonal_influenza/evidence/).

- **Fiore 2009**

Ce guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza en soi mais pas aux complications. Tous les participants étaient âgés de plus de 50 ans.

- **ECDC: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination (2008)**

Personnes âgées (habituellement les sujets âgés de plus de 65 ans).

- **NHG standaard (Opstelten 2008)**

Age ramené à 60 ans.

- **Domus medica (Govaerts 2006)**

Il est établi que, chez les plus de 65 ans, la vaccination procure une protection contre les complications graves et le décès après des infections à influenza (niveau de preuve 1).

- **Conseil Supérieur de la Santé (2009)**

Toutes les personnes à partir de 65 ans.

Synthèses méthodiques et méta-analyses

Les effets de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées ont été étudiés dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à octobre 2009) (Jefferson 2010b).

Les preuves sur base d'études randomisées contrôlées étaient limitées et mal rapportées. Efficacité réelle contre les infections d'allure grippale chez les personnes âgées en institution et vivant chez elles avec ou sans comorbidité (4 études; n=6894) : 41% (95% IC 27-53%). Efficacité théorique contre la grippe établie (3 études; n=2217) : 58% (95% IC 34-73%). Les preuves sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur la prévention de la pneumonie. Efficacité réelle prouvée au sujet de la réduction du nombre d'hospitalisations secondaires à une influenza ou à une pneumonie (RR 0,52; 95%IC 0,30-0,90). Pas de preuves concernant les décès liés à une influenza ou à une pneumonie. Preuves insuffisantes relatives à l'effet sur la mortalité totale.

Études de cohorte

1. Personnes âgées admises en maison de repos pour personnes âgées

Efficacité réelle pour la prévention de la maladie d'allure grippale (26 études de cohorte, n=12388) : 24% (95% IC 12-34%).

L'efficacité théorique concernant la prévention de l'influenza confirmée (8 études de cohorte, n=1941). Pas d'effet significatif : 35% (95% IC 0-68%).

- Pneumonie : 17 études de cohorte (n=10274) : RR 0,53 (95% IC 0,43-0,66).
- Hospitalisations liées à la grippe ou à une pneumonie (12 études de cohorte, n=28032) : RR 0,51 (95% IC 0,32-0,81).
- Décès à grippe ou à une pneumonie (27 études de cohorte, n=32179) : RR 0,46 (95% IC 0,33-0,63).
- Mortalité total (1 étude, n=305, seulement 6 mois de suivi) : RR 0,40 (95% IC 0,21-0,77).

Remarque : hétérogénéité considérable des données.

2. Personnes âgées vivant chez elles avec des risques de complications de la grippe

Efficacité réelle pour la prévention de la maladie d'allure grippale : pas d'étude.

Efficacité théorique pour la prévention de la grippe établie : (1 étude de cohorte, n=6423) : 60% (95% IC 0-86%).

- Pneumonie : pas d'effet (1 étude de cohorte, n=6423) : RR 1,22 (95% IC 0,76-1,94).
- Hospitalisations liées à la grippe ou à une pneumonie (1 étude de cohorte, n=45932) : RR 0,74 (95% IC 0,63-0,86).
- Décès secondaires à une grippe ou à une pneumonie (1 étude de cohorte, n=142464) : RR 0,92 (95% IC 0,86-0,98).
- Mortalité totale (3 études de cohorte, n=68032) : RR 0,39 (95% IC 0,16-0,97).

3. Personnes âgées vivant chez elles sans risques de complications de la grippe

Efficacité réelle au sujet de la prévention de la maladie d'allure grippale: pas d'étude.

Efficacité théorique concernant la prévention de la grippe établie (1 étude de cohorte, n=11399) : 43% (95% IC 0-73%).

- Pneumonie (1 étude de cohorte, n=11399) : RR 0,59 (95% IC 0,37-0,92).
- Hospitalisations liées à une grippe ou à une pneumonie (1 étude de cohorte, n=101619) : RR 0,50 (95% IC 0,40-0,63).
- Décès liés à une grippe ou à une pneumonie (1 étude de cohorte, n=281424) : RR 1,41 (95% IC 1,31-1,53).
- Mortalité totale (3 études de cohorte, n=43821) : RR 0,65 (95% IC 0,33-1,29).

Conclusions de l'étude de la littérature

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 n'existe pas de preuves suffisantes d'un effet bénéfique de la vaccination des personnes âgées sur la pneumonie et sur la mortalité totale. (GRADE B) Il existe un bon niveau de preuve en ce qui concerne la réduction du nombre d'hospitalisations pour une influenza ou une pneumonie. (GRADE A)

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, les preuves relatives à l'effet de la vaccination contre l'influenza sont insuffisantes. Les RCT sont limitées et de qualité insuffisante. Elles n'apportent donc aucun argument au sujet de la sécurité, l'efficacité théorique et l'efficacité réelle des vaccins antigrippeux dans ce groupe. (GRADE B)

3.1.3.2. Avis de l'expert

La récente synthèse méthodique de Cochrane souligne, assez paradoxalement, qu'il n'y a pas beaucoup de bonnes données d'études contrôlées randomisées concernant ce groupe de patients qui revient en tête de quasiment tous les guides de pratique scientifiques ou nationaux !

Cependant, Cochrane montre que l'on dispose de 3 études portant sur un peu plus de 2.000 patients montrant une efficacité clinique de près de 60% sur l'influenza confirmée ainsi qu'une réduction significative des hospitalisations pour influenza ou pneumonie (que l'on peut raisonnablement considérer comme des formes graves à très graves). Malgré cela, il n'y a pas d'impact démontré sur la survenue des pneumonies en général ou sur la mortalité globale ou attribuable chez ces patients. Ceci pourrait être lié à un nombre insuffisant d'évènements (puissance insuffisante des études, même poolées) ou à une mortalité "inévitabile" liée à un âge de plus en plus avancé chez les patients les plus sévèrement atteints, grevés de comorbidités nombreuses pour la plupart (Bridges 2009).

Les études de cohorte, avec tous les biais qu'elles peuvent présenter, ne parviennent pas à confirmer une efficacité clinique sur l'influenza avérée, que les patients soient à domicile avec/sans risque de complications ou qu'ils soient institutionnalisés : à chaque fois, l'IC contient le zéro. Par contre, la plupart de ces études montrent une diminution des pneumonies, des hospitalisations pour pneumonie/grippe ou de la mortalité (globale ou spécifique). Comme le disent les auteurs du rapport bibliographique, de multiples biais sont possibles, dont une vaccination préférentielle des personnes en relative bonne santé (et un certain défaitisme pour des patients grabataires).

La synthèse méthodique n'aborde pas l'effet de cohorte d'une vaccination massive des résidents en maison de repos pour personnes âgées. Des études tendent à montrer que vacciner plus de 80% de ces sujets diminue significativement le risque d'épidémie dans la sous-population non vaccinée (Oshitani 2000).

En ce qui concerne les infections respiratoires des personnes âgées, il n'existe pas de bonnes données d'études contrôlées et randomisées. Trois études démontrent une efficacité clinique de 60% sur l'influenza confirmée avec réduction des hospitalisations et des pneumonies, mais sans impact démontré sur la mortalité globale ou attribuable. Mais les biais sont nombreux (nombre d'évènements

insuffisant, causes de mortalité confondantes dans cette tranche d'âge). L'effet de cohorte d'une vaccination massive n'est pas abordé dans la revue de la littérature alors qu'on observe dans plusieurs études que le seuil de 80% de vaccinés diminue significativement le risque épidémique dans la sous-population non vaccinée.

3.1.3.3. Avis du jury

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

3.1.4.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Committee on Infectious Diseases (2009)**

Les membres de la famille et les personnes qui accueillent les enfants et adolescents présentant un risque accru, tous les enfants et adolescents présentant un risque accru, de même que tous les enfants en bonne santé de moins de 5 ans doivent être vaccinés contre la grippe chaque année.

- **Pickering 2009**

Tous les travailleurs de la santé.

- **Fiore 2009**

Le guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza proprement dite, mais pas aux complications. Le personnel de tous les types d'établissements où résident des sujets à risque accru ainsi que les personnes qui s'y trouvent en formation. Toutes les personnes actives dans les soins (infirmiers) à domicile pour les sujets à risque accru ou qui suivent une formation en soins (infirmiers) à domicile.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Consensus à l'échelle européenne selon lequel tout travailleur de la santé se trouvant en contact avec des patients atteints d'influenza doit être vacciné, et ce dans le but de se protéger. Trop peu d'éléments pour faire vacciner tous les travailleurs de la santé. Pas assez de preuves pour la vaccination des personnes vivant sous le même toit que les sujets des groupes à risques.

- **NHG standaard (Opstelten 2008)**

La vaccination contre l'influenza est également recommandée aux travailleurs de la santé ayant des contacts multiples et intensifs avec les patients : le personnel des centres hospitaliers, des établissements de soins, des hôpitaux et qui travaille dans un cabinet médical.

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'effet de la vaccination antigrippale chez les professionnels de la santé qui travaillent dans les établissements de soins pour personnes âgées a fait l'objet d'une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à septembre 2009) (Thomas 2010). Bonne qualité de l'étude. Qualité modérée des preuves. (GRADE B)

- **RCT**

Efficacité réelle de la prévention des infections d'allure grippale chez les personnes âgées ayant été vaccinées (1 étude, n=538) : 86% (95% IC 40-97%).

Efficacité réelle de la prévention des infections d'allure grippale chez les personnes âgées n'ayant pas été vaccinées (1 étude, n=521) : 13% (95% IC 0-51%).

Efficacité théorique de la prévention de l'influenza chez les personnes âgées (vaccinées et non vaccinées (1 étude, n=527) : 20% (95% IC 0-61%).

Efficacité théorique de la prévention de l'influenza chez les personnes âgées, n'ayant pas été vaccinées (1 étude, n=225) : pas d'effet.

Autres données :

Infections des voies respiratoires basses (1 étude, n=1059) : RR 0,70 (95% IC 0,41-1,20).

Décès pour cause de pneumonie (2 études, n=4459) : RR 0,82 (95% IC 0,45-1,49).

Mortalité totale (4 études, n=8468) : RR 0,66 (95% IC 0,55-0,79).

- **Études de cohorte (n=12742)**

Efficacité réelle de la prévention des infections d'allure grippale chez les personnes âgées ayant été vaccinées (1 étude, n=6591) : 61% (95% IC 53-67%).

Efficacité réelle de la prévention des infections d'allure grippale chez les personnes âgées n'ayant pas été vaccinées (1 étude, n=6151) : 74% (95% IC 38-89%).

Randomised clinical trials (RCT) après mai 2006

Le RCT-cluster de Hayward (2006) a été intégré dans les résultats de la synthèse méthodique Cochrane.

Lemaitre (2009, n=3483) montre que l'efficacité réelle de la vaccination du personnel soignant dans la prévention des pathologies d'allure grippale chez les personnes âgées vaccinées est égale à 31% (95% IC 9-48%). Dans cette étude, on n'a pas pu montrer un effet pour ce qui concerne les hospitalisations et la mortalité totale. Bonne qualité de preuves. (GRADE A) Cette étude a également été intégrée dans la dernière version de la synthèse méthodique Cochrane (février 2010).

Michiels (2006, n=262) montre dans un essai contrôlé que la vaccination des médecins généralistes est surtout efficace et active chez les jeunes médecins (à l'âge de 30 ans, l'OR ajusté = 0,35 ; 95% IC 0,13-0,96 en prévention d'une infection respiratoire d'allure grippal et l'OR ajusté = 0,1 ; 95% IC 0,01-0,75 pour la prévention de la grippe établie). La qualité des preuves est modérée. (GRADE B)

Conclusions de l'étude de la littérature

Au sujet des 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 per-

sonnes âgées (vaccinées ou pas). 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)

3.1.4.2. Avis de l'expert

Dans la récente synthèse méthodique Cochrane se rapportant à toutes les études randomisées et de cohorte publiées à ce jour, l'efficacité réelle de la vaccination de ce personnel est claire pour les syndromes grippaux lorsque les patients eux-mêmes sont vaccinés (une étude contrôlée randomisée comme l'étude de cohorte), mais d'autres études randomisées ne parviennent pas à montrer cet effet sur les patients non vaccinés. Est-ce lié au relatif petit nombre de patients étudiés (quelques centaines) entraînant une puissance insuffisante des études ? L'étude de cohorte, quant à elle, sur plus de 6.000 patients par bras, montre une efficacité réelle du même ordre de grandeur, quel que soit l'état vaccinal du patient, sur les syndromes grippaux... Les nombres sont plus significatifs, mais les risques de biais liés au type d'étude aussi....

En vaccinant plus de 80% de la population cible, on optimise la protection des résidents.

3.1.4.3. Avis du jury

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 tous les études). (GRADE B)

3.1.5. BPCO

3.1.5.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Fiore 2009**

Le guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza proprement dite, mais pas aux complications. Chez l'enfant et chez l'adulte souffrant d'affections respiratoires chroniques.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Personnes souffrant d'affections respiratoires chroniques.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Patients présentant des anomalies et des troubles fonctionnels des voies respiratoires et des poumons. Concerne les patients atteints d'une BPCO.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

En cas de BPCO, la vaccination protégerait contre les hospitalisations et la mortalité (niveau de preuve 3). Il est démontré que la vaccination induit une réduction significative des exacerbations (niveau de preuve 1).

- **Conseil supérieur de la santé 2009**

Tous les patients dès l'âge de 6 mois qui souffrent d'une pathologie chronique sous-jacente, même stabilisée, des poumons.

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'effet de la vaccination des personnes souffrant de BPCO a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (Poole 2006; date de la recherche : jusqu'à juin 2009).

Effet sur le nombre total d'exacerbations avec le vaccin inactivé versus placebo (2 études, n=180). Différence moyenne : -0,37 (95% IC -0,64 - -0,11).

Efficacité réelle sur les infections respiratoires et/ou les exacerbations (3 études, n=222) : 19% (95% IC 0-56%).

Efficacité réelle sur les infections respiratoires ayant par la suite été qualifiées de liées à l'influenza (2 études, n=180) : 81% (95% IC 52-93%).

Hospitalisations (2 études, n=180) : pas d'effet (RR 0,33 ; 95% IC 0,09-1,24).

Mortalité totale (2 études, n=180) : pas d'effet (RR 0,87 ; 95% IC 0,28- 2,70).

Limitations des études incluses dans l'analyse: seul un petit nombre d'études a été trouvé, nombre limité de participants, différence de qualité au niveau de l'établissement du rapport.

Conclusions de l'étude de la littérature

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)

Pour les patients atteints de BPCO, l'efficacité clinique est de 81% sur les infections respiratoires qualifiées comme liées à l'influenza. Il ne semble pas y avoir d'efficacité clinique sur le taux d'hospitalisations et sur la mortalité totale. (GRADE B)

3.1.5.2. Avis de l'expert

A nouveau une synthèse méthodique de Cochrane (qui ne retrouve que peu d'études, avec peu de patients) montre que dans deux études, sur 180 patients, il y a une diminution statistiquement significative des épisodes d'exacerbation. Il est difficile d'estimer l'impact clinique réel de ce 1/3 d'épisodes en moins/an (en moyen) chez des patients qui en font au moins deux à trois/an.

3.1.5.3. Avis du jury

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

3.1.6.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Fiore 2009**

Le guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza proprement dite, mais pas aux complications. Chez l'adulte et chez l'enfant souffrant de pathologies pulmonaires chroniques.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza**

Personnes souffrant d'affections respiratoires chroniques. Plaide en faveur d'une interprétation large chez les personnes souffrant d'une pathologie organique.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Patients présentant des anomalies et des troubles fonctionnels des voies respiratoires et des poumons. Concerne les patients atteints d'asthme traité par des corticostéroïdes inhalés, de BPCO, de carcinome du poumon, d'antracosis, de fibrose pulmonaire, de mucoviscidose, de cyphoscoliose grave, de troubles respiratoires secondaires à des pathologies neurologiques et autres ainsi qu'après ablation d'un poumon.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Les bronchiectasies ne sont pas citées spécifiquement et peuvent éventuellement être assimilées aux autres pathologies.

- **Conseil Supérieur de la Santé 2009**

Tous les patients, dès l'âge de 6 mois, qui souffrent d'une pathologie pulmonaire chronique, même stabilisée.

Synthèses méthodiques et méta-analyses

Période de la recherche : jusqu'à juillet 2006.

Aucune étude valable n'a été retrouvée concernant les patients atteints de bronchiectasies.

Conclusions de l'étude de la littérature

Pas de preuve de l'efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza jugée au sujet de la réduction de la sévérité et de la fréquence des exacerbations chez l'enfant et chez l'adulte souffrant de bronchiectasie. (GRADE C)

3.1.6.2. Avis de l'expert

Aucune étude de qualité suffisante n'a été publiée. Cependant, il faut souligner que cette pathologie, isolée, est devenue fort rare dans les pays développés et que son impact en santé publique (hors BPCO concomitante) est faible.

3.1.6.3. Avis du jury

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

3.1.7.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Fiore 2009**

Le guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza proprement dite, mais pas aux complications. Chez l'adulte et chez l'enfant souffrant d'une pathologie chronique (y compris respiratoire).

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Pathologies respiratoires chroniques. Plaide en faveur de l'inclusion large en cas de pathologies organiques chroniques.

- **NHG standaard** (Opstellen 2008)

Patients présentant des anomalies et des troubles fonctionnels des voies respiratoires et des poumons. Concerne les patients atteints d'asthme traité par des corticostéroïdes inhalés, de BPCO, de carcinome du poumon, d'antracosis, de fibrose pulmonaire, de mucoviscidose, de cyphoscoliose grave, de troubles respiratoires secondaires à des pathologies neurologiques et autres ainsi qu'après ablation d'un poumon.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Pas de preuves (RCT) d'effet protecteur.

- **Conseil Supérieur de la Santé 2009**

Tous les patients dès l'âge de 6 mois qui souffrent d'une pathologie pulmonaire chronique, même stabilisée.

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'efficacité réelle de la vaccination contre la grippe chez l'enfant et chez l'adulte souffrant de mucoviscidose a été étudiée dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à février 2007) (Dharmaraj 2009). Le nombre d'études est toutefois très limité (4 études, cas analysés=145).

Quatre études seulement répondaient aux critères d'inclusion (n=179 enfants inscrits, mais 145 cas seulement ont été analysés). Deux études américaines en double insu (n=41 et n=55) ont comparé un vaccin vivant intranasal avec un vaccin inactivé. Les deux autres ont comparé un vaccin à virus fractionné avec un vaccin à base de sous-unités (simple aveugle, n=19, Royaume-Uni) et un vaccin viral avec un vaccin subunit (essai ouvert, n=64, Suisse).

Résultats :

A propos de l'effet sur le nombre d'hospitalisations consécutives à une exacerbation respiratoire et de l'effet sur la mortalité, il n'y a aucune déclaration judicieuse à formuler (taux d'abandon trop élevé, trop petit nombre). L'effet sur le nombre d'hospitalisations consécutives à une exacerbation respiratoire n'a

été mentionné que dans une seule étude en double insu (n=41) dans laquelle le pourcentage d'abandons était élevé (41%). Les groupes étaient trop restreints pour procéder à une comparaison.

Conclusions de l'étude de la littérature

Il existe des preuves insuffisantes sur les issues 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)

3.1.7.2. Avis de l'expert

Les études scientifiquement valables pèchent par leur petit nombre et l'importance des groupes étudiés. Il est aussi regrettable qu'aucune étude n'ait essayé d'évaluer le vaccin versus placebo (toutes les études comparant deux types de vaccin inactivé ou un vaccin inactivé avec un vivant atténué).

Aucune conclusion ne peut donc être tirée concernant l'efficacité réelle de ce type de vaccin chez les mucoviscidosiques.

3.1.7.3. Avis du jury

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

3.1.8.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Fiore 2009**

Le guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza proprement dite, mais pas aux complications. Tous les sujets âgés de 2 à 4 ans avec des antécédents de wheezing doivent recevoir un vaccin inactivé. Tous les enfants et les adultes asthmatiques doivent recevoir un vaccin inactivé.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Pathologies respiratoires chroniques. Les formes modérées d'asthme sont explicitement exclues.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Patients présentant des anomalies et des troubles fonctionnels des voies respiratoires et des poumons. Concerne les patients atteints d'asthme traité par des corticostéroïdes inhalés.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

L'asthme ne constitue pas une indication de vaccination.

- **Conseil Supérieur de la Santé 2009**

Tous les patients, dès l'âge de 6 mois, souffrant d'une pathologie pulmonaire chronique (y compris l'asthme), même stabilisée.

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'efficacité réelle de la vaccination antigrippale chez l'enfant (de plus de 2 ans) et chez l'adulte souffrant d'asthme stable a été étudiée dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à septembre 2007) (Cates 2008).

1. Vaccin inactivé antigrippal (vaccin à virus fractionné ou à antigène de surface versus placebo)

Chez l'enfant

Effet sur l'incidence des exacerbations d'asthme associées à l'influenza (1 étude, n=696) : RR de 0,01 (95% IC -0,02-0,04).

Effet sur la durée des exacerbations de l'asthme : différence moyenne de -2 jours (95% IC -4,84-0,84).

Effet sur la sévérité des exacerbations de l'asthme (différence moyenne (scores de symptômes) : -1,70 (95% IC -3,49-0,09)).

On n'a observé aucune amélioration de la fonction pulmonaire pendant les semaines influenza-positives (sur la base des résultats de 41 enfants).

Deux autres études ont également été identifiées, mais leurs résultats étaient restreints.

Chez l'adulte

Aucune différence n'a été trouvée (1 étude, n=328) entre le groupe vaccination et le groupe contrôle en termes de peak flow, scores de symptômes, médicaments pris quotidiennement, consommation de corticostéroïdes oraux, hospitalisations au cours des 8 mois qui ont suivi la vaccination, mais l'incidence de l'influenza était faible, avec seulement un cas confirmé.

2. Vaccins vivants atténués à administration intranasale

Pas de données relatives à des avantages par rapport au placebo. Pas de différence en termes d'effet par rapport aux vaccins inactivés (Cates 2008).

Conclusions de l'étude de la littérature

Les guides de pratique sont contradictoires. Certains préconisent de vacciner tous les patients asthmatiques, d'autres conseillent de ne vacciner que les patients asthmatiques sous traitement d'entretien par corticoïdes, d'autres encore considèrent que l'asthme ne constitue pas une indication pour la vaccination.

L'avantage d'une immunisation contre l'influenza chez les asthmatiques est incertain. Chez l'enfant dont l'asthme est stable, on n'a pas trouvé de diminution du nombre d'exacerbations. Pour l'adulte, les preuves font défaut. (GRADE B-C)

Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés administrés aux asthmatiques. (GRADE C)

3.1.8.2. Avis de l'expert

Aucune des études pédiatriques reprises dans la synthèse méthodique de Cochrane ne permet d'affirmer scientifiquement l'efficacité clinique chez ces patients, notamment en termes de nombre, durée ou sévérité des crises. A nouveau, ceci peut être dû au nombre limité de patients inclus. Il en est de même pour la seule étude retenue chez les adultes, effectuée de plus, durant une année de faible incidence de grippe saisonnière...

3.1.8.3. Avis du jury

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

3.1.9.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Fiore 2009**

Tous les tous les enfants et les adultes souffrant de maladies métaboliques, y compris le diabète, présentant des troubles de la fonction rénale.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Pathologies métaboliques chroniques et néphropathies chroniques.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Patients atteints d'un diabète sucré et souffrant d'une insuffisance rénale grave justifiant une dialyse ou une greffe rénale.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Chez les diabétiques, il est probable que la vaccination protège contre les complications graves et la mortalité et ait une influence sur les hospitalisations (Niveau de preuve 2). Les pathologies rénales ne figurent pas parmi les indications pour la vaccination.

- **Conseil Supérieur de la Santé 2009**

Tous les patients dès l'âge de 6 mois souffrant de maladies métaboliques (y compris le diabète).

Synthèses méthodiques, méta-analyses et RCT

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 portant sur l'avantage du vaccin antigrippal par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention.

Conclusion de l'étude de la littérature

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 concernant l'avantage du vaccin antigrippal par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention. (GRADE C)

3.1.9.2. Avis de l'expert

Concernant ces deux pathologies chroniques de plus en plus fréquentes, aucune étude randomisée ou autre évaluation scientifiquement défendable n'a montré un avantage de la vaccination anti-influenza. Ceci est simplement dû à l'absence de données disponibles par manque d'études spécifiques bien menées.

3.1.9.3. Avis du jury

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

3.1.10.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Davis 2006**

Vaccination, avec le vaccin inactivé, en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.

- **Fiore 2009**

Le guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza proprement dite, mais pas aux complications. Enfants et adultes souffrant de pathologies cardiovasculaires chroniques, à l'exception de l'hypertension.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Pathologies cardiovasculaires chroniques.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Patients présentant un trouble chronique de la fonction cardiaque. Concerne les pathologies pouvant entraîner une insuffisance cardiaque, notamment des antécédents d'infarctus du myocarde, une angine de poitrine, des arythmies, une insuffisance valvulaire ou une congestion pulmonaire.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Chez les patients atteints d'une cardiopathie chronique, certains éléments indiquent que la vaccination réduit le risque d'hospitalisations, de complications graves et de décès (niveau de preuve 3).

- **Conseil Supérieur de la Santé 2009**

Tous les patients dès l'âge de 6 mois souffrant d'une pathologie cardiaque chronique, même stabilisée (à l'exception de l'hypertension).

Etudes systématique et méta-analyses

L'avantage potentiel de la vaccination antigrippale en préventions primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires chez l'adulte a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à janvier 2008) (Keller 2008). Seules deux études randomisées contrôlées répondaient aux critères d'inclusion (FLUVACS et FLUCAD).

Sur la base des résultats groupés de ces deux études, une légère diminution des épisodes d'exacerbation cardiovasculaires apparaît dans le groupe vacciné.

Effet sur le décès cardiovasculaire (préventions primaire et secondaire combinées) : (3 études, n=959) RR de 0,39 (95% IC 0,22-0,77).

En prévention primaire, il n'y avait pas d'effet sur le décès cardiovasculaire ou la survenue d'un infarctus du myocarde. Les preuves étaient très limitées (1 étude, n=102).

En prévention secondaire, il y avait un effet sur le décès cardiovasculaire (2 études, n=858) : RR de 0,26 (95% IC 0,11-0,63), mais pas au niveau de la prévention de l'infarctus du myocarde.

Limitations: les études étaient de faible envergure et la qualité méthodologique de l'une d'elle était modérée. Il est dès lors impossible de tirer des conclusions sur les effets positifs ou délétères de la vaccination antigrippale en prévention des maladies cardiovasculaires aiguës.

Conclusions de l'étude de la littérature

La vaccination contre l'influenza (prévention secondaire) chez les personnes souffrant d'une pathologie cardiovasculaire induit une légère diminution des épisodes cardiovasculaire dans le groupe vacciné. Les études sont de faible envergure et la qualité méthodologique l'une d'elle est modérée. Il est dès lors impossible de tirer des conclusions au sujet des effets positifs ou délétères de la vaccination antigrippale en prévention des maladies cardiovasculaires aiguës. (GRADE B)

3.1.10.2. Avis de l'expert

Ces pathologies éminemment fréquentes n'ont attiré que peu d'études de qualité, elles aussi.

En sommant deux petites études randomisées (l'une montrant un effet significatif sur la mortalité cardiovasculaire, l'autre pas), un trend, mais non significatif, existe quant à un effet protecteur du vaccin (Warren-Gash 2009).

Les effets semblent plus présents en prévention secondaire qu'en prévention primaire, à la fois parce qu'un nombre de patients plus important a pu être analysé mais aussi peut-être parce que le statut anormal/fonction cardiaque altérée par un premier épisode pourrait logiquement bénéficier plus de la réduction du processus inflammatoire et d'une oxygénation moins perturbée induites par le vaccin s'il protège de l'infection grippale.

Il existe trop peu de données en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, pour lesquelles cependant une légère tendance non significative montrerait un effet en prévention secondaire.

3.1.10.3. Avis du jury

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

3.1.11.1. Revue de la littérature

L'étude de la littérature ne mentionne pas de guides de pratique.

L'étude récente de Zaman (2008) nous montre un effet protecteur non seulement chez la mère mais aussi chez le nouveau-né. Cette perspective de protection par ricochet d'une tranche d'âge non vaccinable contre l'influenza est très intéressante, même si cette première étude dans ce domaine doit être confirmée par d'autres dans des contextes épidémiologiques et sociétaux plus proches des nôtres. Elle ajoute en tout cas un argument en faveur de la vaccination de la femme enceinte.

Conclusion de l'étude de la littérature

Une RCT effectuée au Bangladesh 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)

3.1.11.2. Avis de l'expert

Les données sont essentiellement épidémiologiques quant à l'effet du vaccin sur la femme elle-même. Si, lors de la récente pandémie A/H1N1, l'excès de morbidité et de mortalité chez la femme enceinte était manifeste, on sait de longue date que ces patientes présentent un risque accru de complications durant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres lié à la grippe saisonnière. Elles ont par ailleurs, malgré leur relative immunodépression, une immunité qui leur permet de répondre adéquatement à une vaccination (comme cela a aussi été montré pour divers autres vaccins). Il n'existe aucun argument en faveur d'une embryotoxicité de vaccins inactivés (a fortiori durant les deux derniers trimestres de la grossesse). L'effet protecteur existe aussi pour le nouveau-né.

3.1.11.3. Avis du jury

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

3.1.12.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Fiore 2009**

Le guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza proprement dite, mais pas aux complications. Tous les enfants et les adultes présentent une baisse de l'immunité acquise ou congénitale.

- **ECDC 2008: Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Les personnes présentant une immunité 'déficiante', congénitale ou acquise. Les preuves sont insuffisantes pour conclure que ce groupe est à risque accru ou mettre en évidence un effet protecteur de la vaccination.

- **NHG standaard** (Opstelten 2008)

Personnes infectées par le VIH.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Consultation du spécialiste traitant au sujet de la décision de vaccination.

- **Conseil Supérieur de la Santé 2009**

Tous les patients dès l'âge de 6 mois qui souffrent de troubles immunitaires (naturels ou induits).

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'efficacité réelle de la vaccination antigrippale chez les personnes contaminées par le VIH a été étudiée dans une synthèse méthodique (date de la recherche : jusqu'à juin 2007) (Anema 200). Les vaccins contre l'influenza ont été comparés avec un témoin (placebo ou non vaccination contre l'influenza).

Les données des trois études ont été cumulées (deux études de cohorte (n=473) et un essai randomisé contrôlé (n=102)). Les RR groupés pour le développement d'une grippe symptomatique mais établie sont de 0,34 (95% IC 0,18-0,64, p<0,0001), ce qui correspond à une efficacité théorique de 66%. Une importante hétérogénéité a été trouvée.

Si l'on ne considère que les données des RCT, l'efficacité théorique calculée diminue à 41% (95% IC 2-55%). Pas de données au sujet des effets indésirables.

Limitations: les preuves étaient limitées, mal quantifiées et caractérisées par des lacunes méthodologiques considérables.

Randomised clinical trials (RCT) après juin 2007

Pas de nouvelles études publiées.

Conclusion de l'étude de la littérature

Les preuves visant à montrer l'efficacité réelle, l'efficacité théorique et la sécurité de la vaccination contre l'influenza des sujets 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)

3.1.12.2. Avis de l'expert

Pour le VIH, que ce soit dans l'étude randomisée ou les deux études de cohorte, une efficacité clinique significative existe. La transposition à toute la population VIH + n'est cependant pas évidente, en fonction du degré variable d'immunosuppression présenté.

3.1.12.3. Avis du jury

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

3.1.13.1. Revue de la littérature

Guides de pratique

- **Pickering 2009**

Tous les enfants, adolescents et adultes immunocompromis, en tenant compte des contre-indications et des précautions. Uniquement les vaccins inactivés. Les personnes vivant sous le même toit que ces sujets doivent également être vaccinées.

- **Fiore 2009**

Le guide de pratique s'intéresse à la survenue de l'influenza proprement dite, mais pas aux complications. Tous les adultes et enfants présentant une baisse de l'immunité, congénitale ou acquise, y compris en raison d'un traitement médicamenteux du VIH.

- **ECDC 2008 : Guidance Priority Risk Groups for influenza vaccination**

Personnes présentant une déficience immunitaire, congénitale ou acquise. Les preuves sont insuffisantes pour conclure que ce groupe présente un risque accru ou mettre en évidence un effet protecteur de la vaccination.

- **NHG standaard (Opstellen 2008)**

Personnes présentant une résistance moindre aux infections. Ceci concerne, par exemple, les patients atteints d'une cirrhose hépatique, d'asplénie (fonctionnelle) ou d'une maladie auto-immune ainsi que les patients qui subissent une chimiothérapie ou prennent des médicaments immunosuppresseurs.

- **Domus medica** (Govaerts 2006)

Chez les patients atteints d'une diminution de l'immunité, des éléments indiquent que la vaccination réduit le risque de complications graves, d'hospitalisations et de mortalité (niveau de preuve 3).

- **Conseil Supérieur de la Santé 2009**

Tous les patients dès l'âge de 6 mois souffrant de troubles immunitaires (naturels ou induits).

Synthèses méthodiques, méta-analyses et RCT

L'effet de la vaccination contre l'influenza chez l'enfant cancéreux soigné par chimiothérapie a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à février 2007; Goossen 2009).

Au sujets immunodéprimés VIH-, nous n'avons pas trouvé d'essais randomisés contrôlés concernant l'avantage clinique des vaccins antigrippaux par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention.

Une RCT et 8 Cochrane Controlled Trials (CCT) (n=708) ont été incluses. Uniquement les réponses immunitaires et les effets indésirables ont été rapportés. La réponse immunitaire chez l'enfant sous chimiothérapie était plus faible (passage à un titre quadruplé d'anticorps chez 25% à 52% des sujets vaccinés) que chez l'enfant après une chimiothérapie (50% à 86%) et chez l'enfant en bonne santé (71% à 89%). Effets indésirables: réaction locale bénigne et fièvre légère, pas d'effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital ou permanents.

Randomised clinical trials (RCT) après février 2007

Pas de nouvelles études publiées.

Conclusions de l'étude de la littérature

Tous les guides de pratique préconisent la vaccination chez tous les patients immunodéprimés.

Les patients pédiatriques oncologiques sous chimiothérapie sont capable de produire une réponse immunitaire (quoique faible), mais on ne sait pas avec certitude si cette réponse est suffisante pour apporter une protection contre l'influenza et ses complications. Pour ce faire, nous devons attendre des RCT bien menés avec des résultats cliniques. (GRADE C)

3.1.13.2. Avis de l'expert

Quant à l'immunosuppression d'autre origine, les seules études existantes retrouvées concernent l'enfant sous chimiothérapie et ont fait l'objet d'une synthèse méthodique du groupe Cochrane. Cependant, aucune d'elles n'envisage l'efficacité clinique pour laquelle il n'y a pas de réponse.

Ces études montrent une réponse immunologique existante mais diminuée durant la chimiothérapie par rapport à la période post-chimiothérapie ou à un enfant sain.

3.1.13.3. Avis du jury

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 ?

3.2.1. Revue de la littérature

3.2.1.1. Vaccins antigrippaux chez l'adulte en bonne santé

Sur base du NHG standaard, une maladie infectieuse aiguë et/ou de la fièvre sont des contre-indications à la vaccination.

Etudes systématiques et méta-analyses

L'effet de la vaccination contre l'influenza chez l'adulte en bonne santé a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à janvier 2006).

Plusieurs schémas de dosage ont été réunis dans la méta-analyse.

Les études ont été publiées au cours des quatre dernières décennies. Dans l'intervalle, les méthodes de production des vaccins ont considérablement évolué (pureté vaccinale, auxiliaires technologiques utilisés).

Après janvier 2006, aucune nouvelle méta-analyse n'a été publiée.

1. Vaccins antigrippaux inactivés

32 études (n=27876) avec les vaccins inactivés ont été incluses.

Les effets secondaires suivants étaient plus fréquents après la vaccination en comparaison avec le placebo:

- sensibilité et douleur localisées (RR 3,11 ; 95% IC 2,08-4,66)
- érythème (RR 4,01 ; 95% IC 1,91-8,41)
- myalgies (RR 1,54 ; 95% IC 1,12-2,11).

Effets indésirables sévères :

- syndrome oculo-respiratoire (conjonctivite bilatérale, toux, dyspnée, wheezing, dysphagie, raucité) mentionné dans une étude
- on estime que le syndrome de Guillain-Barré affecte 1,6 cas supplémentaires pour 1.000.000 de vaccinations (3 études de cohorte)

Pathologies démyélinisantes : pas d'indications dans 2 études de cas clinique.

Mélanome cutané: peut-être un effet protecteur, mais une seule étude de faible qualité.

Arrêt cardiaque: peut-être un effet protecteur, mais une seule étude de faible qualité.

2. Vaccins vivants atténués à administration intranasale

19 études (n=29955) ont été incluses avec des vaccins vivants en aérosols versus placebo ou l'absence d'intervention.

Les effets secondaires suivants étaient plus fréquents après la vaccination en comparaison avec le placebo: infections des voies respiratoires supérieures, mal de gorge, congestion nasale, fièvre, fatigue et douleurs musculaires.

3. Vaccins inactivés à administration intranasale

Pas de preuves (pas d'étude) à propos de l'effet sur les complications.

Pas de différence entre le groupe vacciné et le groupe non vacciné concernant les effets indésirables locaux.

Effet indésirable grave : forte association entre la paralysie faciale et le vaccin intranasal virosomal inactivé en Suisse (retiré du marché).

Randomised clinical trials (RCT) après janvier 2006

Vaccins inactivés

Une étude de Ohmit (2006 : n=728) avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé versus placebo montre les effets indésirables suivant: dans 53,9% des cas, les participants souffraient d'une sensibilité ou une douleur au niveau du site d'injection, par rapport à 20,2% dans le groupe témoin, la congestion nasale était légèrement plus fréquente au cours de la première année, des douleurs musculaires, une rougeur oculaire, une sensibilité ou une douleur et une rougeur au niveau du site d'injection étaient apparues dans le groupe vacciné la deuxième année, d'autres troubles locaux et généraux n'étaient pas plus fréquents. L'étude est de bonne qualité. (GRADE A)

Vaccins vivants atténués à administration intranasale

Une étude de Ohmit (2006 : n=725) avec un vaccin antigrippal trivalent vivant atténué versus placebo montre les effets indésirables suivants : la première année, la congestion nasale, la toux, les maux de tête et les douleurs musculaires étaient plus fréquents dans le groupe vacciné, la deuxième année, la congestion nasale et le mal de gorge étaient davantage signalés. L'étude est de bonne qualité. (GRADE A)

Conclusions de l'étude de la littérature

Au sujet des vaccins inactivés chez l'adulte en bonne santé, les études soit ne décèlent aucune différence au sujet du nombre de complications par rapport au placebo, soit mentionnent une augmentation de la fréquence d'effets indésirables mineurs (sensibilité/douleur locale, érythème local, myalgies, yeux rouges). La fréquence de ces effets secondaires est de 53,9% contre 20,2% pour le placebo (RCT, GRADE A). Des effets sévères comme le syndrome de Guillain-Barré ou le syndrome oculo-respiratoire sont rapportés mais sans puissance statistique suffisante pour impliquer la vaccination. Il en est de même pour la protection relative contre le mélanome ou l'arrêt cardiaque, également évoqués comme effets indirects favorables de la vaccination.

Pour les vaccins vivants atténués par voie intranasale, les effets secondaires rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures, le mal de gorge, le rhume, la fièvre, la fatigue et les myalgies. (GRADE A)

3.2.1.2. Chez l'enfant en bonne santé

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'effet de la vaccination antigrippale chez l'enfant en bonne santé a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à septembre 2007) (Jefferson 2008). (GRADE B)

Vaccin antigrippal inactivé

Il n'a pas été possible de mettre en commun les données pour une méta-analyse en raison des différences au niveau du protocole des études et de la présentation des données. Les réactions locales et la fièvre semblent plus fréquentes dans le groupe vacciné.

Les données relatives à la sécurité chez l'enfant âgé de moins de 2 ans font défaut.

Vaccins vivants atténués à administration intranasale

Pas d'effets indésirables sévères à signaler, des réactions locales et de la fièvre sont rapportées de manière peu claire dans les différentes études.

Autres méta-analyses

Belshe et al ont encore publié une étude en 2008 sur l'efficacité théorique et la sécurité des vaccins antigrippaux vivants dans la tranche d'âge de 2 à 7 ans inclus. Ce groupe a également réalisé un résumé des données au sujet du Flumist sur base de trois études qui avaient déjà précédemment été incluses dans la méta-analyse de Rhorer.

Conclusions de l'étude de la littérature

Pour les enfants en bonne santé de plus de 2 ans, les vaccins inactivés semblent provoquer plus de fièvre et de réactions locales que le placebo. Rien n'est rapporté concernant les vaccins vivants atténués par voie intranasale. D'une manière générale, les études sont jugées de mauvaise qualité.

3.2.1.3. Personnes âgées

Synthèses méthodiques et méta-analyses

Les effets de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées ont été étudiés dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à octobre 2009) (Jefferson 2010b). Pas de données à propos de la sécurité. Preuves insuffisantes concernant l'effet sur la mortalité totale.

Études de cohorte

Ces résultats se fondent sur des études de cohorte présentant une hétérogénéité manifeste et une correction insuffisante de la « confounding » variable, surtout en ce qui concerne le biais de sélection (= des sujets en bonne santé ont été vaccinés, des malades gravement atteints (patients en phase pré-terminale) n'ont pas été vaccinés, ce qui a un impact sur la mortalité totale). A ce propos, il existe une vive controverse entre les partisans et les opposants du vaccin. Les preuves sur la base d'études randomisées contrôlées étaient limitées (une étude seulement répondait aux critères de qualité) et sont mal rapportées.

Concernant les effets secondaires systémiques, il n'y avait pas de différence statistique entre le groupe vacciné contre la grippe et le groupe de témoins.

Des effets secondaires locaux, notamment une douleur à la pression, un gonflement et une rougeur au niveau du site d'injection se sont produits plus fréquemment dans le groupe vacciné (vaccin inactivé).

Conclusions de l'étude de la littérature

En ce qui concerne les personnes âgées, il n'y a pas de différence statistique significative entre population vaccinée et groupe contrôle. Des effets secondaires locaux (douleur, érythème, gonflement) ont été rapportés avec le vaccin inactivé. Beaucoup de biais sont évoqués au sujet des études et méta-analyses.

3.2.1.4. BPCO et Asthme

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'effet de la vaccination contre l'influenza chez les personnes souffrant de BPCO a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à juin 2009) : pas de différences évidentes au niveau des effets indésirables entre le groupe vacciné et le groupe non vacciné.

L'efficacité réelle de la vaccination antigrippale chez l'enfant âgé de plus de 2 ans et chez l'adulte souffrant d'un asthme stable a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à septembre 2007) (Cates 2008). Très peu d'études ont pu être incluses. Il existait une forte variabilité en termes de participants, d'établissements et de types de vaccins antigrippaux, de même qu'au niveau des résultats.

1. Vaccin antigrippal inactivé (vaccin à virus fractionné ou à antigène de surface versus placebo)

Six études ont été identifiées. Aucune différence statistique n'a été trouvée par rapport au placebo au niveau des exacerbations de l'asthme dans les 2 semaines après la vaccination (2 études, n = 2306), de la fonction pulmonaire et du recours plus intensif aux bronchodilatateurs (4 études, n = 4924), des consultations médicales (3 études, n=5092), ainsi que de la consommation de nouveaux corticostéroïdes ou de corticostéroïdes per os (2 études, n=4419).

2. Vaccins vivants atténués à administration intranasale

Pas de données relatives à des avantages par rapport au placebo, pas de différence en termes d'effet par rapport aux vaccins inactivés, mais différences au niveau des inconvénients : (1 étude) risque potentiellement plus élevé de wheezing : RR de 0,77% (95% IC 0,12-1,46) et d'hospitalisations RR de 3,5% (95% IC 1,4-5,8%) chez l'enfant de 6 à 11 mois.

Conclusions de l'examen de la littérature

Il n'y a pas de différence apparente de fréquence d'effets secondaires entre patients BPCO vaccinés et groupe contrôle. Il en est de même pour les patients asthmatiques vaccinés avec un vaccin inactivé. Par contre il existe un risque accru d'inconvénients chez l'enfant asthmatique entre 6 et 11 mois avec les vaccins vivants atténués par voie intranasale : augmentation des sibilances (différence de risque de 0,77%) et des hospitalisations (3,5%).

3.2.1.5. Mucoviscidose

Synthèses méthodiques et méta-analyses

L'efficacité réelle de la vaccination contre la grippe chez l'enfant et chez l'adulte souffrant de mucoviscidose a été étudiée dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à février 2007) (Dharmaraj 2009). Quatre études seulement répondaient aux critères d'inclusion (n=179 enfants inscrits, mais 145 cas seulement ont été analysés). Deux études américaines en double insu (n=41 et n=55) ont étudié un vaccin vivant intranasal avec un vaccin inactivé. Les deux autres ont comparé un vaccin à virus fractionné avec un vaccin à base de sous-unités (simple aveugle, n=19, Royaume-Uni) et un vaccin virosomal avec un vaccin subunit (essai ouvert, n=64, Suisse).

Aucune de ces études n'a comparé les vaccins contre l'influenza avec un placebo. Petit nombre d'études et peu de participants. Le taux d'abandon était élevé dans deux études (41% dans une étude US et 37% dans l'étude Royaume-Uni) et n'était pas mentionné dans l'autre étude américaine.

L'incidence des effets secondaires relatés était élevée, en fonction du type de symptôme et de vaccination (24% pour les vaccins vivants à administration intranasale, 43% pour le vaccin à virus fractionné et 27% pour le vaccin virosomal). Aucun de ces effets ne mettait en jeu le pronostic vital ni irréversible. Une comparaison n'a pas été possible en raison de l'échantillon réduit.

Conclusion de l'examen de la littérature

Une incidence plus élevée d'effets secondaires a été rapportée chez les patients atteints de mucoviscidose : 24% pour les vaccins vivants atténués intranasaux, 43% pour les vaccins scindés et 27% pour les vaccins de type virosomal.

3.2.1.6. Immunosuppression /VIH

Synthèses méthodiques, méta-analyses et RCT

L'effet de la vaccination contre l'influenza chez l'enfant cancéreux traité par chimiothérapie a été étudié dans une synthèse méthodique Cochrane (date de la recherche : jusqu'à février 2007; Goossen 2009). 1 RCT et 8 CCT (n=708) ont été incluses.

Effets indésirables: réactions locales bénignes et fièvre légère, pas d'effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital ou d'effets permanents.

Dans une synthèse méthodique (date de la recherche : jusqu'à juin 2007) (Anema 2008) constituée de 2 études de cohorte (n=473) et d'1 RCT (n=102), aucun effet indésirable n'a été rapporté.

3.2.1.7. Néphropathies chroniques / diabète / pathologies cardiovasculaires / femmes enceintes / pathologies hépatiques chroniques / bronchiectasies / travailleurs de la santé

Il n'y a pas de données rapportées pour le diabète, les affections cardio-vasculaires, les maladies rénales, le VIH, les néphropathies chroniques, les femmes enceintes, les pathologies hépatiques chroniques, les bronchiectasies, les travailleurs de la santé.

3.2.2. Avis de l'expert

L'expert mentionne l'allergie aux composants du vaccin comme contre-indication à la vaccination.

De l'ensemble des données disponibles, tout spécialement par les méta-analyses, les effets secondaires des vaccins inactivés sont limités à une sensibilité locale et/ou un érythème localisé de courte durée, avec beaucoup plus rarement des symptômes généraux peu importants de type myalgies.

Le syndrome de Guillain-Barré (GBS) a souvent été évoqué comme étant un effet secondaire rare mais grave de la vaccination anti-influenza. Il faut préciser plusieurs points à ce propos. D'une part, il a été montré que la grippe elle-même est deux à trois fois plus souvent en cause sur le plan de la survenue d'un Guillain-Barré que la vaccination anti-influenza. Seule une vaccination spécifique aux USA (contre un virus porcine avec implication humaine locale), en 1976, a été corrélée à une augmentation de GBS, sans qu'une explication univoque ne soit trouvée et sans que ce phénomène ne se soit répété par la suite. D'autre part, de multiples autres infections (essentiellement des voies respiratoires et digestives) sont associées au GBS et forment un bruit de fond causal conduisant à une fréquence de 1 à 2 cas /100.000 habitants /an (Black 2009). De ce fait, il a été récemment estimé que lors d'une campagne de vaccination massive (lors de la pandémie H1N1), 21 cas de GBS surviendraient "naturellement" au Royaume-Uni endéans les 6 semaines après la vaccination de 10 millions d'individus. Grossièrement, quelques cas surviendront donc en Belgique, chaque année, après administration du vaccin saisonnier, sans que cela n'implique un lien avec la vaccination.

Il faut souligner que l'évolution des techniques (vaccin produit sur culture de cellules, apparition d'adjuvants, voie de présentation différente de l'antigène à notre système immunitaire,...) implique un suivi constant afin de dépister la survenue d'effets secondaires inconnus/mésestimés dans le futur.

3.2.3. Avis du jury

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, nous nous basons sur l'avis de l'expert. (GRADE C) (voir chapitre 3.2.2.)

3.3. Quels sont les groupes cibles pour la vaccination ?

3.3.1. Adultes et enfants en bonne santé

3.3.1.1. Revue de la littérature

Les guides de pratique internationaux vont en sens divers concernant la vaccination des adultes en bonne santé. Certains ne recommandent pas cette vaccination. Certains en appellent à la volonté individuelle de diminuer un risque de contracter la grippe. Certains recommandent de vacciner les personnes en contact avec des individus à risque ou des femmes enceintes ou s'occupant de personnes à risque élevé (notamment patients chroniques et enfants en dessous de 6 mois). La vaccination de toute personne entre 50 et 64 ans est parfois conseillée.

Pour l'enfant en bonne santé, les guides de pratique européens ne recommandent la vaccination que pour le groupe prenant des salicylates au long cours.

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) Des RCT plus récentes confirment ces constats aussi bien pour les vaccins inactivés injectables que pour les vaccins vivants atténués à administration intranasale.

Les preuves semblent moins fiables en ce qui concerne les vaccins inactivés administrés par voie nasale en raison du petit nombre d'études qui ont été incluses dans la synthèse méthodique Cochrane (4 études) et du manque de RCT.

La vaccination de 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)

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

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

Il n'y a pas d'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 bonne qualité élevée. (GRADE B)

Chez l'enfant en bonne santé de plus de 6 ans, les vaccins contre l'influenza sont efficaces et actifs. Entre 2 et 6 ans, par contre, il n'existe de preuves que pour les vaccins vivants atténués à administra-

tion intranasale. Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, les preuves de l'efficacité théorique ne sont observées que dans 1 méta-analyse (Rhorer 2009; GRADE B. Tableau 3) et contredites dans la synthèse méthodique Cochrane (Jefferson 2008; GRADE B). Les preuves de l'efficacité théorique dans cette catégorie d'âge sont trop limitées. Il existe une grande différence entre l'efficacité réelle et l'efficacité théorique. (GRADE B)

3.3.1.2. Avis de l'expert

Intérêt individuel sans impact de santé majeur pour l'individu ou la société:

Deux groupes bénéficient d'une réelle efficacité clinique du vaccin : les adultes et bonne santé et les enfants d'âge scolaire. Dans les deux cas, l'intérêt individuel d'une protection partielle en période hivernale contre les désagréments de la « vraie grippe » et l'absentéisme inhérent peut justifier l'administration du vaccin, sans qu'il ne soit remboursé par la sécurité sociale. Un prix relativement faible et l'absence d'effets secondaires sérieux/fréquents peut justifier cette attitude, tout spécialement chez l'adulte. Pour lui, mais plus encore pour l'enfant en âge scolaire, la disponibilité dans notre pays de vaccins vivants atténués en quantité suffisante pourrait non seulement faire augmenter cette demande mais aussi refaire poser la question d'une vaccination systématique des enfants en âge scolaire, première population cible de l'épidémie saisonnière mais aussi relais important vers l'infection des adultes et personnes âgées/avec facteur de risque. Pour confirmer les études japonaises qui soutiennent cette hypothèse (Reichert 2001, Ghendon 2006), de nouvelles études mieux structurées devraient être mises sur pied à large échelle afin d'établir la réalité de cette protection de cohorte par vaccination pédiatrique.

3.3.1.3. Avis du jury

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

3.3.2.1. Revue de la littérature

Tous les guides de pratique recommandent la vaccination des personnes âgées. Mais l'âge à partir duquel vacciner est différent d'une recommandation à l'autre : les âges évoqués sont 50 ans (puisque un tiers des plus de 50 ans présenterait un facteur de risque), 60 ans, 65 ans. Un niveau de preuve 1 n'est signalé que pour les patients à partir de 65 ans (Domus Medica; Govaerts 2006). Il est établi que chez les plus de 65 ans, le vaccin protège contre les complications graves et le décès après des infections à influenza (niveau de preuve 1).

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

Les preuves sont insuffisantes pour affirmer que la vaccination a un effet bénéfique sur la pneumonie ou la mortalité totale chez les personnes âgées. (GRADE B) Il existe un bon niveau de preuve pour ce qui est de la réduction du nombre d'hospitalisations pour influenza ou pneumonie.

Chez les personnes âgées (> 65 ans), les preuves relatives à l'effet de la vaccination contre l'influenza sont insuffisantes (les RCT sont limitées et de qualité insuffisante) et n'offrent dès lors pas un fondement pour la sécurité, l'efficacité théorique et l'efficacité réelle des vaccins antigrippaux dans ce groupe. (GRADE B)

3.3.2.2. Avis de l'expert

Malgré le peu d'études de qualité montrant une protection clinique chez la personne âgée, la démonstration d'une diminution des influenzas confirmées comme un effet sur l'hospitalisation de ces patients ou un effet sur la mortalité (dans des études de cohorte avec leurs imperfections) doit susciter non seulement de nouvelles études de meilleure qualité (mais est-ce encore acceptable au vu des recommandations des guides de pratique actuels ?) mais doit (en attendant) conforter la vaccination dans ce groupe. Des études d'efficacité clinique sont tout particulièrement souhaitables pour les nouvelles formes vaccinales : présentation potentiellement meilleure de l'antigène (virosome, injection intradermique), adjuvants divers, ... En effet, sur base d'une mortalité grippale liée à l'âge et face à une population vieillissante, il paraît éthiquement difficile de faire disparaître un moyen prophylactique peu coûteux et grevé d'extrêmement peu d'effets secondaires graves.

3.3.2.3. Avis du jury

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

3.3.3.1. Revue de la littérature

Pour ce qui est du personnel de la santé dans les maisons de repos pour personnes âgées, il existe aussi des différences entre les guides de pratique consultés. Certains recommandent de vacciner toute personne, y compris les membres de la famille, s'occupant d'enfants et d'adolescents à risque élevé et d'enfants en dessous de 5 ans. D'autres évoquent tous les travailleurs de la santé. Un guide de pratique parle de toute personne travaillant dans un lieu où résident des personnes à risque et de toute personne active dans le secteur des soins à domicile prodigués à des personnes à risque élevé. Ceux qui sont formés dans ces contextes sont également concernés. L'intensité et la multiplicité des contacts avec les patients à risque est un facteur pris en compte. Le personnel des hôpitaux est également évoqué.

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 pas). Cette stratégie pourrait néanmoins avoir une certaine efficacité réelle contre les affections d'allure grippale chez les personnes âgées vaccinées, un constat qui contradictoire qui constitue peut-être une forme de biais (présent dans tous les études). (GRADE B)

3.3.3.2. Avis de l'expert

Sans une vaccination simultanée des patients, le concept de protection indirecte par vaccination des contacts les plus fréquents de ces personnes âgées n'a guère de sens (sauf individuellement pour le travailleur et collectivement pour l'équipe de soins).

Les données de qualité sont limitées, même dans un contexte de vaccination des pensionnaires, mais l'intérêt potentiel de diminuer toute infection nosocomiale (des épidémies nosocomiales de grippe étant clairement décrites à point de départ du personnel soignant) semble justifier pour l'expert infectiologue, la recommandation de vaccination du personnel des MRS comme des hôpitaux. De meilleures études sont souhaitables pour mieux cerner l'intérêt de la vaccination dans le futur.

3.3.3.3. Avis du jury

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

3.3.4.1. Revue de la littérature

BPCO

La vaccination des patients atteints de BPCO est assez largement recommandée dans tous les guides de pratique. D'une manière générale, toutes les affections respiratoires chroniques sont évoquées (y compris les malformations ou troubles fonctionnels des voies respiratoires et des poumons). A propos d'enfants, l'âge n'est pas évoqué sauf dans un guide de pratique (à partir de 6 mois). L'interprétation de « affection respiratoire chronique » semble assez large.

Pas d'efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza sur les infections respiratoires et/ou 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)

Pour les patients atteints de BPCO, l'efficacité est de 81% sur les infections respiratoires qualifiées comme liées à l'influenza. Il ne semble pas y avoir d'efficacité clinique sur le taux d'hospitalisations et sur la mortalité totale. (GRADE B)

Bronchiectasies

Pas de preuves d'une efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza jugée concernant la réduction de la sévérité et de la fréquence des exacerbations chez l'enfant et chez l'adulte souffrant de bronchiectasies. (GRADE C)

Mucoviscidose

La plupart des guides de pratique incluent la mucoviscidose dans les affections respiratoires chroniques sauf pour Domus Medica qui conclut à l'absence d'effet protecteur. On ne trouve, dans les RCT, aucune preuve d'un effet protecteur.

Les preuves d'une efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza chez les patients souffrant de mucoviscidose sont insuffisantes concernant les événements cliniques pertinents (exacerbations, hospitalisations, décès). (GRADE C)

Asthme

Les guides de pratique sont contradictoires. Certains préconisent de vacciner tous les patients asthmatiques, d'autres conseillent de ne vacciner que les patients asthmatiques traités par des corticoïdes, d'autres encore considèrent que l'asthme ne constitue pas une indication de vaccination.

L'avantage d'une immunisation contre l'influenza chez les asthmatiques est incertain. Chez l'enfant dont l'asthme est stable, on n'a pas trouvé de diminution du nombre d'exacerbations. Pour l'adulte, les preuves font défaut. (GRADE B-C)

L'administration de vaccins vivants atténués aux patients asthmatiques ne montre pas de différence d'efficacité par rapport à des vaccins inactivés. (GRADE C)

Diabète - Néphropathies chroniques

La vaccination des patients diabétiques est recommandée dans les guides de pratique. Un niveau de preuve 2 est mentionné par Domus Medica.

Tous les guides de pratique sauf un (Domus Medica) mentionnent les affections rénales chroniques dans les indications de vaccination.

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

Maladies hépatiques chroniques

Les maladies hépatiques chroniques sont soit comprises dans les pathologies chroniques au sens large, soit mentionnées explicitement (vaccination recommandée). Un guide de pratique mentionne qu'il n'y a pas d'indication de vacciner.

Pathologies cardiovasculaires

Concernant les affections cardiovasculaires chroniques, la vaccination est largement recommandée sauf pour l'hypertension artérielle (HTA) (niveau de preuve 3; Domus Medica). Un guide de pratique suggère de vacciner à partir de 6 mois les personnes souffrant d'une affection cardiaque chronique.

La vaccination contre l'influenza (prévention secondaire) chez les cardiopathes induit une légère diminution des épisodes cardiovasculaires dans le groupe vacciné. Les études étaient de faible envergure et la qualité méthodologique d'une étude était modérée, si bien qu'il n'a pas été possible de tirer de conclusions à propos des effets positifs ou délétères de la vaccination antigrippale en prévention des maladies cardiovasculaires aiguës. (GRADE B)

3.3.4.2. Avis de l'expert

Il faut constater que peu (et souvent pas) d'études spécifiques ont investigué de manière adéquate ce groupe potentiellement très diversifié.

L'indication « théorique » de vaccination, telle qu'elle apparaît dans la majorité des guides de pratique, repose sur deux points déjà évoqués dans l'introduction : une fréquence plus importante de complications infectieuses bactériennes (pneumocoque, haemophilus,...) chez certains de ces patients (BPCO, cardiopathes,...) mais aussi une décompensation aiguë de leur pathologie chronique sous l'effet du stimulus inflammatoire important (BPCO, cardiopathes, diabétiques,...).

S'il est indubitable que de meilleures études ciblées sur ces pathologies sont indispensables, les données épidémiologiques et les processus physiopathologiques impliqués ne permettent pas, actuellement, de négliger une prophylaxie simple, peu coûteuse et (quasi) inoffensive.

3.3.4.3. Avis du jury

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

3.3.5.1. Revue de la littérature

La plupart des guides de pratique recommandent la vaccination des patients VIH comme des immunodéprimés, mais le niveau de preuve, lorsque rapporté, est insuffisant.

Les preuves visant à montrer l'efficacité réelle, l'efficacité théorique et la sécurité de la vaccination contre l'influenza des sujets 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)

Les patients pédiatriques oncologiques sous chimiothérapie sont capables de produire une réponse immunitaire (quoique faible), mais on ne sait pas avec certitude si cette réponse est suffisante pour apporter une protection contre l'influenza et ses complications. Pour ce faire, nous devons attendre des RCT bien menées avec des résultats cliniques. (GRADE C)

3.3.5.2. Avis de l'expert

Dans un contexte d'infection à VIH traitée adéquatement, comme dans notre pays, il n'est pas évident que cette population paie un tribut différent de la population générale à la grippe saisonnière. La recommandation de vacciner ces patients, émise par les différentes sociétés scientifiques impliquées dans le suivi et le traitement des séropositifs se base sur la notion que tout stimulus inflammatoire induit une stimulation de cellules réservoirs pour le virus VIH (monocytes, macrophages,...) et provoque transitoirement une augmentation de la charge virale, elle-même corrélée à un moins bon pronostic. Chez des patients traités par antirétroviraux, cette augmentation de la charge virale est très transitoire, minime et d'impact douteux. Des études de qualité moyenne ont montré une protection proche de celle de l'adulte sain, du moins dans des cas sélectionnés de patients présentant une infection VIH contrôlée. Sur base des arguments mentionnés ci-dessus, il semble raisonnable d'inclure ces patients dans les recommandations vaccinales, mais ceci devrait être étayé par des études complémentaires.

On est frappé par un manque total d'études bien menées au sujet de l'impact de l'infection d'une part et de la protection clinique induite par les vaccins d'autre part. Même des données de protection sur base sérologique manquent le plus souvent. Ce groupe de patients représente une population extrêmement hétéroclite où on ne peut comparer un greffé médullaire avec un greffé rénal, une chimiothérapie pour un cancer pulmonaire avec une leucémie aiguë en traitement ou une sarcoïdose traitée par une haute dose de corticoïdes avec un Crohn recevant des anticorps monoclonaux. Ici aussi, de bonnes études montrant (ou pas) l'efficacité clinique des vaccins anti-influenza sont nécessaires. L'arrivée de vaccins induisant potentiellement une meilleure immunogénicité (cf. supra) doit motiver le développement de ce type d'investigations dans les différentes situations évoquées. Il est cependant illusoire d'obtenir rapidement des études d'une puissance suffisante dans bon nombre de ces pathologies (dont la variété est quasi infinie). Ici, le principe de tenter de protéger des patients fragilisés par une voie peu coûteuse (par rapport à l'investissement lourd effectué lors de leur traitement) et inoffensive doit l'emporter, par pragmatisme, sur le concept de traitement basé sur l'EBM stricte.

3.3.5.3. Avis du jury

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

3.3.6.1. Revue de la littérature

L'étude de la littérature n'a permis de trouver aucun guide de pratique ayant repris les femmes enceintes comme groupe cible.

Une RCT effectuée au Bangladesh 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 sur la sécurité dans les zones climatiques tempérées sont conseillées. (GRADE B)

3.3.6.2. Avis de l'expert

La double problématique de la sévérité plus grande de la grippe pour la mère aux 2ème et 3ème trimestres et de la vulnérabilité des petits enfants aux formes les plus sévères de la pathologie (alors qu'aucun vaccin n'est bien étudié/efficace en dessous de 2 ans) doit faire maintenir cette recommandation de vaccination, en attendant des études complémentaires telles que celle de Zaman sur les deux facettes de l'immunité ainsi induite.

3.3.6.3. Avis du jury

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 ?

4.1. Revue de la littérature

La question 9 n'a pas été directement traitée par le groupe d'étude de la littérature. Dans la version longue de l'étude de la littérature, on retrouve néanmoins quelques éléments intéressants. Quelques études recèlent des données intéressantes sur les données scientifiques relatives à la politique anti-influenza.

NHG-Standaard Influenzapandemie 2007 M88

Cette recommandation a été élaborée au cours de la période de survenue de la grippe aviaire.

1. Messages essentiels

- En période de menace de pandémie d'influenza (OMS-phases 3-5), une analyse virologique du patient potentiellement atteint d'influenza est toujours nécessaire. Pour limiter au maximum la propagation du virus durant cette phase, il convient d'administrer un traitement antiviral prophylactique aux personnes ayant été en contact avec les patients atteints d'une influenza (prophylaxie post-exposition).
- Au cours d'une pandémie manifeste d'influenza (OMS-phase 6), l'analyse virologique n'est plus nécessaire. Chaque patient présentant des signes cliniques d'influenza doit recevoir au plus vite des médicaments antiviraux.

2. Principes généraux au niveau de la population : parer à l'épidémie et la retarder

Médicaments antiviraux

Ils peuvent être utilisés aussi bien dans le traitement que dans la prévention de l'influenza. A cet égard, il convient de choisir les inhibiteurs de la neuraminidase. En théorie, il est probable que ces médicaments soient également efficaces pour un nouveau virus pandémique de l'influenza. Le développement d'une résistance constitue la grande préoccupation.

Prophylaxie primaire

Ces médicaments ne sont recommandés dans aucune phase d'une pandémie. Après l'arrêt de la prophylaxie, le sujet est encore sensible en raison de l'absence de protection immunologique.

Prophylaxie post-exposition

Leur utilisation n'est recommandée qu'en cas de menace de pandémie. Si la pandémie est manifeste, cette prophylaxie est inutile.

Traitement

Tous les patients sont éligibles pour un traitement avec des médicaments antiviraux, à entamer de préférence dans les 48 heures qui suivent le début des symptômes grippaux. Pendant une menace de pandémie, le tableau clinique doit être confirmé par virologie, une confirmation qui n'est plus nécessaire pendant une pandémie manifeste.

3. Principes généraux au niveau du patient : limiter les conséquences pour l'individu

Médicaments antiviraux

Les données sur les inhibiteurs de la neuraminidase sont les mêmes que dans l'étude NHG-Standaard M35, avec une limitation: cette étude suppose que l'efficacité réelle est la même en cas de pandémie.

En cas de pandémie manifeste, on préconise de traiter toutes les personnes présentant un syndrome grippal avec des inhibiteurs de la neuraminidase.

Antibiotiques

En cas d'influenza, une infection bactérienne secondaire est possible, surtout sous la forme d'une pneumonie et d'une infection à *Staphylococcus aureus*. Les antibiotiques sont surtout indiqués chez les personnes atteintes de pneumonie. En cas de traitement en dehors de l'hôpital, l'amoxicilline et la doxycycline recueillent la préférence. L'utilisation prophylactique des antibiotiques n'est pas recommandée.

Les preuves d'une efficacité réelle de la vaccination anti-pneumocoques durant une pandémie d'influenza font défaut.

4. Politique en cas de menace de pandémie (OMS-phases 3-5)

- Toute personne présentant une suspicion d'influenza doit rester chez elle.
- Pendant le contact, le médecin traitant doit prendre des mesures de protection personnelle : port de gants, d'un masque couvrant la bouche et le nez, de lunettes et d'un tablier à usage unique.
- Les cas de maladie doivent toujours être confirmés par virologie.

Traitement médicamenteux

1. Politique chez les personnes souffrant d'influenza confirmée par virologie

Toute personne atteinte d'une influenza confirmée par virologie doit être le plus rapidement possible traitée par un antiviral durant cinq jours.

2. Politique chez les personnes ayant été en contact avec une influenza confirmée par virologie

Cette politique relève de la responsabilité des services de santé.

Aperçu des médicaments antiviraux en cas d'influenza pandémique

Vaccin	Age	Poids	Traitement	Prophylaxie
oseltamivir	1-13 ans	<15 kg	2 x 30 mg	1 x 30 mg
		15-23 kg	2 x 45 mg	1 x 45 mg
		24-40 kg	2 x 60 mg	1 x 60 mg
		>40 kg	2 x 75 mg	1 x 75 mg
	>13 ans		2 x 75 mg pendant 5 jours	1 x 7 mg jusqu'à 7 jours après le dernier contact non protégé
zanamivir	>12 ans		2 x 2 inhalations de 5 mg durant 5 jours	1 x 2 inhalations de 5 mg jusqu'à 7 jours après le dernier contact non protégé

Conseils non médicamenteux

- Rester chez soi et limiter les contacts avec d'autres personnes.
- Utiliser des mouchoirs en papier et les jeter avec une seule utilisation.
- Se laver souvent les mains avec de l'eau et du savon.
- Eviter de se toucher les yeux, le nez et la bouche.

5. Politique en cas de pandémie manifeste (OMS-phase 6)

Préalables

- La politique est ciblée sur la réduction de la transmission, de la morbidité et de la mortalité.
- Les médicaments antiviraux ne jouent plus de rôle préventif, mais ils sont utilisés dans le but de favoriser un cours plus favorable de la maladie et de réduire la contagiosité du patient.
- Le recours thérapeutique aux médicaments antiviraux mettra l'accent sur un soulagement de la pression sur la première et la deuxième lignes.
- Les mesures d'hygiène sont importantes.

Une analyse de contact n'est plus nécessaire puisque le virus s'est déjà répandu dans la population.

Traitement médicamenteux

Pendant une épidémie d'influenza manifeste, tout patient présentant des phénomènes grippaux est éligible pour un traitement avec des médicaments antiviraux.

Médicaments antiviraux en guise de prophylaxie

On ne recommande pas le recours aux inhibiteurs de la neuraminidase à des fins prophylactiques.

Les médicaments antiviraux dans la grippe saisonnière et la pandémie de grippe. Etude de la littérature et définition de guidelines pratiques. KCE reports vol.49A 2006

1. Grippe saisonnière

Messages essentiels

- Le traitement avec les inhibiteurs de la neuraminidase réduit la durée des symptômes, mais il n'y a pas de preuves d'une diminution significative de la mortalité ou des complications graves telles que la pneumonie.
- On observe un nombre significativement moindre d'influenza en cas de prophylaxie pré- et post-exposition avec des inhibiteurs de la neuraminidase, le NNT étant respectivement de 25 et de 15.
- Un traitement généralisé avec des inhibiteurs de la neuraminidase chez l'adulte et chez l'enfant avec un syndrome grippal n'est pas recommandé.
- Le recours aux inhibiteurs de la neuraminidase ne peut être conseillé qu'au cas par cas, pour la prophylaxie ou le traitement de patients à haut risque atteints d'une comorbidité.

- L'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase dans les maisons de repos pour personnes âgées de même que dans les hôpitaux doit se dérouler dans le cadre du plan local de maîtrise des maladies transmissibles.
- L'utilité du test de détection des antigènes de l'influenza est limitée dans la routine clinique..

2. Grippe pandémique

- Les données cliniques existantes sont insuffisantes pour servir de base à des guides de pratique sur l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase durant une pandémie.
- Les décisions sont orientées par des critères et des priorités non cliniques.
- La plupart des pays possèdent des stocks d'inhibiteurs de la neuraminidase, surtout de l'oseltamivir.
- En fonction du niveau d'attaque, il existe plusieurs options concernant le traitement ainsi que la prophylaxie pré- et post-exposition.

3. Discussions sur les RCT et les méta-analyses

Outre celles réalisées par l'industrie pharmaceutique, il existe peu d'études valables.

Les principales carences sont une puissance trop faible et des analyses de sous-groupes post-hoc. Un grand nombre d'études n'ont pas été publiées dans des revues analysées par des pairs.

La définition des événements cibles est différente dans de nombreuses études, rendant difficile la comparaison des résultats et la réalisation de méta-analyses.

Les critères d'inclusion diffèrent également entre eux : syndrome d'allure grippale ou influenza confirmée par virologie.

Les principaux événements, à savoir la prévention des complications, des hospitalisations et de la mortalité dans les groupes de personnes à haut risque, n'ont été que rarement rapportées. Pour cette raison, la puissance des études était beaucoup trop faible.

L'événement cible primaire de la plupart des études est la réduction du temps nécessaire à guérir d'une influenza.

Seules quelques études ont été réalisées chez des personnes à haut risque. Il n'y a pas d'étude sur l'effet de l'oseltamivir chez l'adulte à haut risque. Les résultats connus émanent d'analyses de sous-groupe post hoc. Pour le zanamivir, il existe une étude chez les enfants asthmatiques et chez les adultes souffrant d'une BPCO.

Souvent les informations concernant le statut vaccinal de la population étudiée ce qui concerne le statut vaccinal de la population étudiée.

WHO Guidelines for pharmacologic management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. August 2009

Usage des antiviraux dans le traitement de l'influenza

Population	Influenza pandémique H1N1	Multiples sous-types de l'influenza A	Influenza zoonotique sporadique comme l'influenza H5N1
Maladie bénigne à modérée			
Population à risque (a)	Oseltamivir ou zanamivir (1C)	Zanamivir ou oseltamivir + Inhibiteur M2 (b)	Oseltamivir ou zanamivir
Personnes en bonne santé	Aucun (2C)	Aucun	Oseltamivir
Maladie grave ou progressive			
Personnes à risque	Oseltamivir (ou zanamivir en cas de résistance)	Oseltamivir + Inhibiteur M2 ou zanamivir	Oseltamivir + inhibiteur M2
Personnes en bonne santé	Oseltamivir (ou zanamivir en cas de résistance) (1C)	Oseltamivir + Inhibiteur M2 ou zanamivir	Oseltamivir + Inhibiteur M2

(a) les enfants <5 ans, les personnes âgées > 65 ans, les résidents de maisons de repos, les femmes enceintes, les malades chroniques, les sujets immunodéprimés (néoplasies, VIH, autres causes).
 (b) ne pas administrer les inhibiteurs M2 aux femmes enceintes (1C).

En cas de résistance connue à un inhibiteur M2, comme en cas de pandémie de H1N1, ne pas recourir aux inhibiteurs M2 (1C).

Utilisation des médicaments antiviraux dans la prophylaxie post-exposition de l'influenza

Risque élevé de complications (risque de base élevé, souche virale)	Oseltamivir ou zanamivir: - collectivité ou groupe - ou personnes à risque - ou travailleurs de la santé (2B)
Faible risque de complications	Pas de prophylaxie (2C)

1. Liste de priorités

En se basant sur les preuves existantes, l'ECDC recommande d'envisager la liste des priorités concernant les personnes à traiter.

1. Les sujets présentant un syndrome plus sévère même après le délai de 48 heures considéré comme la période d'efficacité réelle. Il est encore plus important, pour ces personnes, de disposer, outre d'autres médicaments essentiels, d'une quantité suffisante d'antibiotiques adaptés au traitement des infections secondaires.
2. Les personnes à haut risque de maladie grave.
Dans le contexte de grippe saisonnière, il s'agit des sujets pour qui la vaccination est recommandée : personnes âgées, personnes souffrant d'une pathologie chronique et les travailleurs de la santé en contact direct avec les patients. En cas de pandémie, il se peut que cette liste doive être adaptée. En cas de concomitance de la grippe saisonnière et de la grippe pandémique, il sera nécessaire de combiner ces groupes.
3. Toutes les personnes qui deviennent malades. Après le traitement des sujets particulièrement à risque, arrivent celles qui sont malades et qui présentent les symptômes depuis ≤ 48 heures. C'est dans ce cas que les antiviraux sont les plus efficaces.
4. Usage prophylactique. Les candidats sont : les personnes en contact immédiat avec un malade, les intervenants essentiels pour la continuité des entreprises.
5. Les travailleurs de la santé en contact direct avec un malade, en sachant que les mesures de protection non-médicamenteuses restent importantes. Si ces personnes deviennent malgré tout malades, elles doivent rester chez elles et entamer immédiatement un traitement par antiviraux.

2. Eléments opérationnels dans la distribution et la gestion des stocks de médicaments antiviraux

1. Au stade initial d'une pandémie, il convient de décider si la sévérité de l'infection au niveau de chaque patient est suffisamment importante pour administrer immédiatement des médicaments antiviraux à tous les sujets symptomatiques, dans le but de ralentir la progression de la maladie ou de la juguler.
2. Veiller à ce que les cliniciens disposent toujours de médicaments antiviraux afin de pouvoir traiter les sujets les plus atteints.
3. Etre en mesure de fournir aux personnes qui en ont besoin des médicaments antiviraux dans les 48 heures.
4. Identifier le groupe de personnes que l'on décidera de traiter.
5. Etre en mesure de modifier les priorités.
6. Veiller à ce que les zones qui sont frappées en premier lieu par l'influenza n'utilisent pas tous les moyens nationaux.
7. Prendre position par rapport aux sujets désireux de se constituer un stock personnel et des entreprises qui veulent protéger leur personnel.
8. Dépister une résistance antivirale.
9. Veiller à ce que les services de première ligne ne soient pas submergés de demandes de médicaments antiviraux de la part de malades légèrement ou moyennement atteints.
10. S'assurer que les stocks d'autres médicaments cruciaux, notamment les antibiotiques adaptés, soient pourvus en suffisance.
11. Etre en mesure de surveiller l'observance thérapeutique, surtout chez les malades légèrement atteints et ceux qui reçoivent une prophylaxie.
12. Etre conscient de et préparé au fait que des effets indésirables moins fréquents et plus sévères de l'oseltamivir ont été rapportés.
13. Disposer de matériel didactique pour faciliter l'utilisation des inhalateurs de zanamivir.
14. Envisager des approches pour les groupes spéciaux (femmes enceintes et jeunes enfants).
15. Disposer de stratégies de communication solides et fiables avec le public à propos des points précités.

3. Utilisation des médicaments antiviraux :

- Inhibiteurs M2
En raison de leur toxicité et de la résistance, leur utilisation n'est plus recommandée.
- Inhibiteurs de la neuraminidase.

3.1 Efficacité réelle

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont efficaces dans le traitement de l'influenza A et B en réduisant la durée de la maladie sans complications chez l'adulte en bonne santé. La réduction de la durée de la maladie se limite à un/deux jour(s). En prophylaxie, l'efficacité réelle est plus élevée et atteint 70-90%.

Les inhibiteurs de la neuraminidase réduisent le risque de complications et les besoins en antibiotiques.

Les preuves font défaut pour certains groupes : les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes atteintes de multiples spécificités.

Une autre question concerne l'effet de ces médicaments chez les personnes atteintes d'une forme plus sévère d'influenza qui entament le traitement après 48 heures. A ce propos, il n'existe que quelques études observationnelles. Les preuves existantes vont dans le sens d'une réduction de la mortalité.

Concernant l'efficacité réelle contre l'influenza aviaire (H5N1) qui contamine l'homme, elle est limitée. Dans ces cas sporadiques, l'OMS recommande vivement de recourir à l'oseltamivir (et, dans une mesure moindre, au zanamivir) et ce malgré les preuves limitées.

3.2 Grippe saisonnière

Il existe des preuves qui soutiennent que les médicaments antiviraux procurent un avantage dans le traitement des formes modérées de grippe saisonnière, à condition d'être administrés dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes. Cet avantage se traduit par une réduction de la durée des symptômes, une atténuation de la sévérité de la maladie et une diminution des complications chez l'adulte et chez l'enfant. De plus en plus d'éléments indiquent par ailleurs, sur base d'études observationnelles, que même tardif, un traitement par l'oseltamivir peut réduire une évolution vers des formes graves ou le décès, chez les personnes à haut risque, notamment les sujets âgés vivant dans des établissements de soins et les personnes devant être hospitalisées.

En prophylaxie, l'efficacité réelle est supérieure et atteint 70-90%. En outre, il semble que l'utilisation d'inhibiteurs viraux limite la transmission du virus.

Au Japon, ces dernières années, on a utilisé à grande échelle les inhibiteurs viraux dans la grippe saisonnière. Toutefois, cette consommation accrue n'a pas abouti à un meilleur contrôle de la morbidité, de la mortalité ou de la transmission, en comparaison avec d'autres pays.

3.3 Grippe pandémique

On ne peut pas prévoir mais néanmoins supposer une efficacité réelle de l'oseltamivir et du zanamivir. Bien qu'une résistance a soit apparue, en août 2009, il n'y avait pas encore de preuves que cela soit le cas pour le H1N1.

3.4 Grippe aviaire

L'efficacité réelle contre le H5N1 ressort exclusivement d'études observationnelles. Il existe une résistance contre l'amantadine, mais pas l'oseltamivir. Des études cliniques n'ont pas encore été effectuées en la matière.

3.5 Prix de vente

L'oseltamivir et le zanamivir coûtent 6.80 fois plus cher que l'amantadine.

3.6 Organisation

Le guide de pratique de l'ECDC formule également une recommandation relative à l'organisation et à la gestion de l'influenza pandémique. Elle se prononce également sur la constitution de stocks.

Pandemic H1N1 Influenza: Clinical Management Guidelines for Pregnancy. UK Department of Health, Royal College of Obstetricians and Gynecologists. December 2009

Ces guides de pratique se basent sur les preuves relatives à des syndromes similaires, mais les informations à propos de la pandémie H1N1 de 2009 sont limitées.

Ce document est une mise à jour du guide de pratique de 2007 élaboré par la British Infection Society, la British Thoracic Society et la Health Protection Society en collaboration avec le Department of Health du Royaume-Uni.

En général, les femmes ne sont pas plus sensibles à l'infection par le virus H1N1. On considère qu'elles présentent un risque accru de complications durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse. La mortalité maternelle globale n'est pas connue.

Recommandations pour la première ligne

1. Les recommandations générales ne sont pas différentes de celles relatives à l'enfant et aux adultes non enceintes.
2. Grossesse, allaitement et médicaments antiviraux:
 - on préconise le traitement des femmes enceintes avec des médicaments antiviraux
 - le zanamivir constitue le premier choix en cas de survenue d'une influenza modérée et sans complications durant la grossesse, mais on peut également recourir à l'oseltamivir (sauf si la patiente souffre d'une pathologie pulmonaire chronique)
 - en cas d'influenza grave ou d'influenza avec complications, on préférera l'oseltamivir.

Usage empirique des antibiotiques

Les recommandations générales sont les mêmes que celles proposées chez l'enfant et l'adulte, mais le choix des antibiotiques est différent: amoxicilline-acide clavulanique ou clarithromycine en cas d'allergie à la pénicilline.

Fièvre chez la femme enceinte

La fièvre constitue un facteur de risque d'accouchement prématuré. Les recommandations à cet égard sont d'application.

Antiviral prophylaxis. Guidance on the use of prophylaxis with antiviral medicines during the H1N1 pandemic. Department of Health. October 2009

Messages essentiels

- La prophylaxie par les antiviraux n'est pas indiquée en routine chez les personnes ayant été en contact avec l'influenza pandémique H1N1.
- Dans la plupart des cas, en présence de symptômes, l'administration immédiate et précoce est recommandée.
- Chez les sujets présentant des facteurs de comorbidité ou les femmes enceintes, le médecin peut évaluer la nécessité d'une prophylaxie sur base de données cliniques.

Pandemic H1N1 2009 influenza: Clinical management guidelines for adults and children Department of Health UK December 2009

Ces recommandations sont basées sur les preuves existantes concernant des syndromes comparables, mais avec peu d'informations à propos de la pandémie de H1N1 de 2009.

Ce document est une mise à jour des recommandations de 2007 élaborées par la British Infection Society, la British Thoracic Society et la Health Protection Society en collaboration avec le Department of Health du Royaume-Uni.

1. Épidémiologie clinique

Le risque d'infection est plus élevé chez l'enfant que chez les personnes de plus de 60 ans. On considère que 60% des sujets ayant une infection H1N1 confirmée par virologie ont entre 16 et 64 ans. Seulement 1% des patients sont hospitalisés, 40% d'entre eux souffrant d'une pneumonie. Chez l'enfant, l'infection H1N1 se manifeste parfois sous forme d'une gastro-entérite sévère.

Parmi les personnes hospitalisées en Australie et en Nouvelle-Zélande pour une influenza H1N1, 49% avaient une pneumonie secondaire virale et 20% une pneumonie secondaire bactérienne.

2. Traitement antiviral

Le traitement antiviral est très efficace, surtout s'il est initié endéans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.

L'oseltamivir et le zanamivir sont tous deux actifs contre l'influenza H1N1 et jusqu'à présent, aucune résistance n'a été constatée.

3. Recommandations pour la première ligne

1. Chez l'enfant

Il est souvent malaisé de faire la différence entre une infection bactérienne grave et l'influenza. Tous les enfants malades, surtout ceux de moins d'un an, doivent être examinés par un médecin généraliste.

2. Chez l'adulte

2.1 Les patients atteints d'une influenza diagnostiquée cliniquement et sans complications doivent se reposer, s'hydrater en suffisance et prendre un traitement symptomatique.

2.2 Les patients présentant une exacerbation d'asthme nécessitent, outre le schéma thérapeutique de l'asthme basé sur les preuves, un traitement antiviral.

2.3 Les patients dyspnéiques et présentant une fièvre persistante doivent être examinés afin de détecter une éventuelle pneumonie et d'évaluer la nécessité d'une hospitalisation.

3. Les médicaments antiviraux chez l'enfant et chez l'adulte

3.1 L'oseltamivir est le premier choix pour la plupart des patients.

3.2 La dose d'oseltamivir est déterminée par les recommandations nationales.

3.3 Les connaissances concernant les indications et le dosage des antiviraux chez le jeune enfant sont mieux connues.

3.4 Au Royaume-Uni, on accorde la préférence au zanamivir chez :

- les femmes enceintes qui ne sont pas gravement malades, sauf en cas d'asthme ou de difficultés pour inhaler les médicaments
- chez l'enfant ≥ 5 ans souffrant d'insuffisance rénale.

3.5 Les médicaments antiviraux sont également recommandés chez les personnes présentant des signes d'infection H1N1 mais sans fièvre :

- personnes très âgées
- personnes immunodéprimées.

4. Administration empirique des antibiotiques chez l'enfant et chez l'adulte

4.1 Les personnes en bonne santé souffrant d'une influenza sans complications n'ont pas besoin d'antibiotiques.

4.2 On peut cependant administrer des antibiotiques aux personnes présentant des signes d'infection des voies respiratoire inférieures, un mal de gorge, des adénopathies cervicales douloureuses, une otite moyenne purulente.

4.3 Chez l'enfant, on choisira de préférence de l'amoxicilline-acide clavulanique ou de la clarithromycine en cas d'allergie. Chez l'adulte, on optera en faveur de la doxycycline ou de l'amoxicilline-acide clavulanique. Cinq jours de traitement sont suffisants.

4.4 Les personnes présentant des facteurs de comorbidité seront de préférence traitées selon les recommandations du NICE relatives aux infections respiratoires.

Le coût d'une épidémie est également un paramètre à examiner par le groupe d'étude de la littérature:

Coût d'une pandémie

Keogh-Brown et al (2009) se sont interrogés à propos du coût d'une pandémie moderne dans quatre pays européens (dont la Belgique). Avec ce modèle de calcul, ils aboutissent à une perte de produit intérieur brut de 0,5-2%, ce pourcentage étant encore supérieur si l'on inclut le coût de l'absentéisme. L'étude de Lugner (2009), également un modèle de calcul, relativise le rapport coût-efficacité des campagnes de vaccination à grande échelle. La vaccination en situation de pandémie ne se justifie qu'en cas de pandémie grave (nombreuses personnes véritablement malades), une efficacité élevée du vaccin et un faible coût pour vacciner la population (Lee 2009).

Lorsque, grâce à la vaccination ou au cours d'une pandémie, le niveau de transmission du virus diminue, on observe également une rapide diminution du rapport coût-efficacité de la campagne de la

vaccination. Tuite a calculé que si l'on vaccine de préférence les groupes à haut risque, le nombre de complications s'en trouve fortement réduit (Tuite 2010).

Conclusions

En raison des angles d'approche différents des études, les résultats rapportés sont presque exemplaires et difficilement applicables dans le contexte belge de soins de santé. Il convient donc de les utiliser avec prudence en Belgique.

A l'avenir, nous préconisons de s'intéresser surtout aux études utilisant des modèles de calcul dynamiques. Les systèmes de soins de santé étant très différents, il convient de s'intéresser aux aspects transposables.

4.2. Avis de l'expert

Politique anti-influenza en Belgique

La grippe

- A. Grippe aviaire
 - Transmission sporadique d'un virus animal à l'homme avec potentiel de transmission inter-humaine.
- B. Grippe pandémique
 - Transmission interhumaine d'une nouvelle souche de virus influenza (pas ou peu d'immunité de la population).
- C. Grippe saisonnière
 - Circulation saisonnière de virus grippaux connus dans la population.

A. Grippe A/H5N1

- Pas d'actualité actuellement en Belgique mais la panzootie reste active et des cas sporadiques de contamination humaine sont encore régulièrement signalés, donc essentiellement :
 - **Surveillance intensive** de l'émergence de HPAI (Highly Pathogen Avian Influenza) par le CERVA (Centre d'Étude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques) et l'AFSCA (Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire) (suivi des oiseaux morts et surveillance des élevages)
 - **Surveillance internationale** du H5N1.

Cas humain infecté par virus aviaire

- **Patient clinique :**
 - prise en charge clinique et traitement par antiviraux
 - isolement strict du patient.
- **Exploitation infectée :**
 - mesures vétérinaires
 - personnes dans la zone proche du foyer :
 - suivi clinique
 - antiviraux prophylactiques éventuels
 - le personnel d'abattage et de transport des animaux de l'élevage infecté :
 - applique des mesures strictes de protection individuelle
 - doit être vacciné contre la grippe saisonnière pour éviter une recombinaison virale
 - recevra éventuellement des antiviraux à titre prophylactique.

B. Grippe pandémique (A/H1N1)

- **Objectifs généraux :**
 - limiter la propagation de la maladie
 - ralentir la diffusion du virus
 - limiter la mortalité et les formes graves
- Mesures d'hygiène
- Isolement volontaire des patients pour éviter la transmission.

- **Antiviraux en cas de grippe pandémique (A/H1N1) :**
 - utilisation exclusive des inhibiteurs de la neuraminidase
 - **phase initiale dite de « containment » :**
 - retarder au maximum la propagation du virus en Belgique
 - limiter la mortalité et les formes graves
 - traiter par antiviraux tous les patients pour limiter au maximum la contagion
 - chimioprophylaxie des contacts proches du patient positif
 - **phase de limitation de l'impact « mitigation » :**
 - pas de traitement prophylactique de routine
 - traitement par antivirau:
 - pour les patients à risque élevé de complications (comme pour la grippe saisonnière)
 - pour les formes graves hospitalisées.

- **Vaccins grippe pandémique (A/H1N1) (situation 2009)**
 - Remarques (pour 2009) :
 - disponibles uniquement au cours de la phase de limitation de l'impact
 - approvisionnement progressif => phasage.
 - **Choix du vaccin (pour 2009) :**
 - vaccin unique (pas de discussion sur la valeur relative d'un vaccin par rapport à l'autre) agréé par les organes de validation européens (comme pour les autres vaccins ou médicaments)
 - vaccin avec adjuvant:
 - meilleure réponse immune, en particulier chez les immunodéficients
 - nécessité de moins d'antigène dans le vaccin
 - potentielle protection croisée envers des variants viraux.
 - 3 Objectifs généraux
 1. la continuité du fonctionnement du système de santé
 2. la diminution de l'impact sur la morbidité et la mortalité
 3. éviter autant que possible un effet « dominos » (répercussions socio-économiques).

- **Objectif 1 : La continuité du fonctionnement du système de santé. Populations à vacciner :**
 - la totalité du personnel des hôpitaux y incluant les étudiants en médecine, candidats
 - les spécialistes et les élèves infirmiers ainsi que le personnel logistique et administratif
 - les autres dispensateurs de soins et personnels des institutions.

- **Objectif 2 : la diminution de l'impact sur la morbidité et la mortalité. Populations à vacciner :**
 - malades souffrant de pathologies chroniques affectant la fonction respiratoire (asthme sévère, BPCO, mucoviscidose, broncho-dysplasie)
 - cardiopathes chroniques hormis les hypertendus sans complications
 - diabétiques

- patients souffrant de maladies neuromusculaires chroniques ou d'une atteinte neurologique sévère (par ex. paralysie)
 - insuffisants rénaux ou hépatiques (degré modéré à sévère)
 - immunodéprimés suite à une maladie ou à un traitement
 - sujets présentant des désordres métaboliques héréditaires
 - les femmes enceintes aux 2ème et 3ème trimestres et les femmes inscrites dans un programme de procréation assistée
 - les parents d'enfants de moins de 6 mois ou les personnes en ayant la garde.
- **Objectif 3: éviter autant que possible un effet « dominos ».** **Population à vacciner :**
 - le personnel d'encadrement des crèches, des écoles maternelles, des écoles primaires et secondaires.

C. Grippe saisonnière (plusieurs souches de virus A + B)

- Pas de diagnostic biologique requis
- **Antiviraux :**
 - pas de traitement prophylactique systématique
 - traitement par antiviraux uniquement pour les formes graves et pour les patients à risque élevé de complications
- **Vaccination** = mesure de prévention => compétence des communautés :
 - accord entre les communautés pour démarrer la campagne de promotion de la vaccination saisonnière
 - reconnaissance nationale des recommandations du Conseil Supérieur de la Santé
 - intervention du fédéral via un remboursement privilégié pour les groupes prioritaires.
- **Groupes à vacciner (2009-2010) :**
 - par ordre décroissant, les groupes de sujets suivants sont prioritaires:
 - groupe 1: les personnes à risque de complications à savoir:
 - toute personne de 65 ans et plus
 - tout patient à partir de l'âge de 6 mois présentant une affection chronique sous-jacente, même stabilisée
 - les femmes enceintes qui seront au 2ème ou 3ème trimestre de grossesse au moment de la saison de la grippe; elles seront vaccinées dès le deuxième trimestre de leur grossesse
 - les personnes séjournant en institution
 - les enfants de 6 mois à 18 ans compris sous thérapie à l'acide acétylsalicylique au long cours
 - groupe 2: le personnel du secteur de la santé
 - groupe 3: les personnes vivant sous le même toit que
 - des personnes à risque du groupe 1
 - des enfants de moins de 6 mois
 - il est également conseillé de vacciner toutes les personnes de 50 à 64 ans compris, même si elles ne souffrent pas d'une pathologie à risque telle que reprise dans le groupe 1 ; il existe en effet une chance sur trois qu'elles présentent au moins un facteur augmentant le risque de complications
 - étant donné le risque de co-circulation en Belgique de souches animales et humaines, la vaccination saisonnière sera proposée à certains groupes professionnels pour éviter le risque de réassortiment viral (échange de matériel génétique entre les virus de la grippe d'origine animale et ceux de l'influenza humaine) ; ces groupes sont :
 - les éleveurs professionnels de volailles et de porcs ainsi que les membres de leurs familles vivant sous le même toit
 - les personnes qui, du fait de leur profession, sont au contact de volailles ou de porcs vivants.

4.3. Avis du jury

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.

Conclusion générale

Sont considérés par les guides de pratique retenus dans l'étude de la littérature comme pathologies et personnes à risque élevé de complications de la grippe :

- 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
- pas cités unanimement :
 - résidents des MRS ou autres centres de soins chroniques
 - patients non vaccinés
 - hémoglobinopathies
 - néoplasies
 - dysfonction cognitive (risque de fausses déglutitions).

Réponses sur les questions posées

QUESTION	Réponse / recommandation	Force
1. Quelle est l'efficacité des médicaments antiviraux en prévention d'une infection à influenza ? <ul style="list-style-type: none"> • chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent 	En cas d'épidémie d'influenza, les inhibiteurs de la neuraminidase peuvent être utilisés dans le cadre de la prévention secondaire chez l'enfant et l'adulte en bonne santé . Ils ne sont toutefois pas recommandés. Le traitement par l'oseltamivir doit être instauré dans les 48 heures qui suivent le contact et se poursuivre pendant 7 jours. Avec le zanamivir, le traitement doit débuter dans les 36 heures et se poursuivre pendant 5 jours. (GRADE A)	FORTE
	Il existe un niveau élevé de résistance aux Inhibiteurs M2 . Leur utilisation peut être envisagée en cas de résistance à l'oseltamivir. (GRADE C) Actuellement, ces médicaments ne sont pas disponibles en Belgique.	FAIBLE
	Chez les patients à risque , il n'existe pas de preuves convaincantes pour recommander une prophylaxie post-exposition. Plusieurs guides de pratique en préconisent pourtant l'application. (GRADE C)	FAIBLE
	En cas de pandémie , les inhibiteurs de la neuraminidase sont déconseillées, aussi bien en prophylaxie primaire que secondaire. (GRADE C)	FORTE

	Les recommandations pour les adolescents font défaut.																															
	En ce qui concerne la dose, les recommandations sont (Clinical Practice Guideline 2009) :																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Oseltamivir</th> <th>prophylaxie</th> <th>durée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>13 ans</td> <td>1 x 75 mg</td> <td>7-14 jours</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1-13 ans</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 15 kg</td> <td>1 x 30 mg</td> <td>7-14 jours</td> </tr> <tr> <td>15-23 kg</td> <td>1 x 45 mg</td> <td>7-14 jours</td> </tr> <tr> <td>24-40 kg</td> <td>1 x 60 mg</td> <td>7-14 jours</td> </tr> <tr> <td>> 40 kg</td> <td>1 x 75 mg</td> <td>7-14 jours</td> </tr> <tr> <td>Zanamivir</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥ 5 ans</td> <td>1 x 2 inhalations de 5 mg par jour</td> <td>7-14 jours</td> </tr> </tbody> </table>	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	
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 un traitement pendant 10 jours en prévention secondaire.																															
2. 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 ? <ul style="list-style-type: none"> • chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent 	Les antibiotiques n'ont pas leur place dans la prévention de l'infection à influenza.	FORTE																														
		La vitamine C et les polyvitamines n'ont pas leur place dans la prévention de l'infection à influenza.	FORTE																													
		Il n'existe pas d'études permettant de tirer des conclusions à propos de l'efficacité des phytothérapeutiques dans la prévention de l'infection à influenza. Il pourrait y avoir un effet sur le 'common cold'.	FAIBLE																													
3. Quelle est l'efficacité des médicaments antiviraux en traitement d'une infection à influenza (à l'exclusion des complications) ? <ul style="list-style-type: none"> • chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent 	L'amantadine n'est pas recommandée dans le traitement de l'influenza. (GRADE A)	FORTE																														
		Les inhibiteurs de la neuraminidase peuvent soulager les symptômes et raccourcir la durée de la maladie. Les deux produits possèdent la même efficacité dans le traitement de l'influenza A chez l'adulte et l'enfant en bonne santé. Ils réduisent la durée des symptômes d'une journée en moyenne. (GRADE A)	FAIBLE																													
		Il n'existe pas de preuves scientifiques d'un avantage du traitement des personnes à risque accru de complications . Divers guides de pratique préconisent pourtant un traitement par inhibiteurs de la neuraminidase en cas d'influenza confirmée par virologie. (GRADE C)	FAIBLE																													
		Chez les personnes en bonne santé présentant une suspicion d'influenza les médicaments antiviraux n'ont pas d'utilité. (GRADE C)	FORTE																													
		Chez la femme enceinte (et qui allaite), le zanamivir constitue le premier choix. (GRADE B)	FAIBLE																													
		Chez les enfants de moins de 12 ans , les inhibiteurs de la neuraminidase raccourcissent la durée des symptômes, à condition d'être instaurés rapidement. Les deux	FAIBLE																													

	molécules semblent avoir autant d'effet sur les symptômes. (GRADE A)	
	Il existe peu de données à propos des adolescents .	
	En cas de menace de pandémie , un traitement peut être instauré après confirmation virologique. En cas de pandémie confirmée , chez les patients à haut risque avec suspicion d'influenza, il ne faut pas attendre la confirmation virologique pour entamer un traitement. (GRADE C) Il n'y a pas de données qui montrent un effet sur la mortalité, le nombre d'hospitalisations et la survenue de complications.	FAIBLE
4. 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 pas leur place dans le traitement de l'infection à influenza sans complication.	FORTE
	La vitamine C n'a pas sa place dans le traitement de l'influenza.	FORTE
	Il n'y a pas d'études convaincantes permettant de tirer des conclusions à propos de l'efficacité des phytothérapeutiques dans le traitement de l'infection à influenza. Il y a peut-être un effet sur le 'common cold'.	FAIBLE
5. 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	Les effets indésirables les plus fréquents de l'oseltamivir sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements). Ils sont le plus souvent de nature passagère et ne constituent pas une raison stricte pour suspendre le traitement. (GRADE C)	FAIBLE
	Il convient cependant d'accorder une attention particulière aux effets neuropsychiatriques (comportement anormal, convulsions, délire, hallucinations). (GRADE C)	FORTE
	Le zanamivir est mieux toléré mais il peut provoquer des bronchospasmes qui ne constituent cependant pas une contre-indication à son utilisation chez les patients souffrant d'une BPCO ou d'asthme. (GRADE C)	FAIBLE
	Un suivi ultérieur via la pharmacovigilance est indispensable. (GRADE C)	FORTE
	L'amantadine peut provoquer des troubles gastro-intestinaux (notamment, de l'anorexie, des nausées, des vomissements) et plus rarement, des effets sur le système nerveux central (par ex., des vertiges, des insomnies, des hallucinations et de l'agitation). (GRADE A)	
6. Quelle est l'efficacité des différents vaccins anti-influenza ?	Les vaccins antigrippaux (injectables et à administration intranasale) sont efficaces pour réduire le nombre de cas d' influenza chez l'adulte sain , surtout en cas de bonne correspondance entre le vaccin et la souche virale circulante ainsi que d'incidence élevée d'influenza. (GRADE A)	FORTE
	La vaccination des adultes en bonne santé est moins	FORTE

	efficace pour prévenir les affections d'allure grippale et a un impact très limité sur le nombre de jours de travail perdus. (GRADE A)	
	La vaccination est apparue efficace pour réduire le nombre de visites chez les médecins. (GRADE A)	FORTE
	Les preuves sont insuffisantes pour pouvoir évaluer l'efficacité de la vaccination sur les complications chez l'adulte en bonne santé. (GRADE A)	
	Il n'y a pas de preuves d'une efficacité contre la pneumonie , l'hospitalisation pour cause de pneumonie et la mortalité secondaire à une pneumonie. Nous recommandons des RCT supplémentaires de qualité élevée. (GRADE B)	
	Chez l'enfant en bonne santé de plus de 6 ans , les vaccins contre l'influenza sont efficaces et actifs. (GRADE B)	
	Entre 2 et 6 ans , en revanche, il n'existe des preuves que pour les vaccins vivants atténués à administration intranasale. (GRADE B)	
	Les enfants de moins de 6 ans semblent être mieux protégés avec un vaccin vivant atténué qu'avec une variante inactivée. Compte tenu de ce constat et d'une meilleure acceptation de la préparation nasale, le jury à pense qu'il est justifié d'envisager la mise sur le marché d'une préparation nasale en Belgique.	
	Les preuves sont insuffisantes chez l'enfant de moins de deux ans . Il existe une grande différence entre l'efficacité réelle et l'efficacité théorique. (GRADE B)	
	Les rares RCT portant sur la vaccination contre l'influenza montrent une efficacité théorique et une efficacité réelle chez les personnes âgées . (GRADE A) Les preuves sont insuffisantes pour démontrer un effet bénéfique de la vaccination sur la pneumonie ou la mortalité totale chez les personnes âgées. Par contre, Il existe un bon niveau de preuve concernant la réduction du nombre d'hospitalisations pour influenza ou pneumonie. (GRADE B)	
	S'agissant des 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 pas); 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)	
	Pas d'efficacité 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 le	

	nombre d'hospitalisations et la mortalité totale en la mortalité totale, mais ces constats se fondent sur un nombre de patients trop limité. (GRADE B)	
	En raison du manque d'études de qualité, pas de preuves au sujet de l'efficacité de la vaccination contre l'influenza pour ce qui concerne la réduction et la sévérité des exacerbations chez l'enfant et l'adulte souffrant de bronchiectasies . (GRADE C)	
	En raison du manque d'études de qualité, les preuves sont insuffisantes concernant les événements cliniques pertinents (exacerbations, hospitalisations, mortalité), à propos de l'efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza chez les patients atteints de mucoviscidose . (GRADE C)	
	En raison du manque d'études de qualité, les preuves sont insuffisantes au sujet d'événements cliniques pertinents, à propos de l'efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza chez les asthmatiques . (GRADE C)	
	Concernant les diabétiques ou les insuffisants rénaux chroniques , nous n'avons pas trouvé de RCT ou de synthèses méthodiques au sujet de l'avantage des vaccins antigrippaux par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention. (GRADE C)	
	Des preuves indiquent un avantage limité au niveau de la réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le cadre de la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires . Pour la prévention primaire, la situation n'est pas claire. Nous faisons cependant remarquer qu'en soi, l'hypertension ne constitue pas une indication de vaccination. (GRADE B)	
	Une RCT a pu mettre en évidence une efficacité théorique et une efficacité réelle de la vaccination des femmes enceintes (troisième trimestre) chez le nouveau-né (< 6 mois). Une confirmation et des recherches dans les zones climatiques tempérées sont recommandées. (GRADE B)	
	Les preuves visant à montrer l'efficacité réelle, l'efficacité théorique et la sécurité de la vaccination contre l'influenza des sujets positifs 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)	
	Tous les guides de pratique préconisent la vaccination chez tous les patients immunodéprimés . En raison de l'absence d'études avec des événements cibles cliniques, nous pouvons uniquement conclure qu'après la vaccination, il se produit une réponse immunitaire, quoique plus faible, chez les enfants immunodéprimés. (GRADE C)	

7. Quelle est la sécurité des différents vaccins anti-influenza ?	En tant que contre-indications à la vaccination, on évoque : une infection respiratoire aiguë et/ou de la fièvre au moment de la vaccination ainsi qu'une allergie aux constituants du vaccin. (GRADE C)	FORTE
	Outre quelques réactions locales (rougeur, gonflement et douleur au niveau du site d'injection), les effets indésirables sérieux rapportés avec le vaccin antigrippal inactivé sont rares dans les différentes RCT (très rarement, apparaissent des effets indésirables généraux modérés: fièvre, myalgies). (GRADE A)	
	Concernant les femmes enceintes et de l'enfant âgé de moins de 2 ans, on dispose de peu de données. (GRADE C)	
	Le jury insiste sur le fait que les vaccins antigrippaux sont utilisés depuis des années sans effets indésirables importants. (GRADE A)	
	Au sujet du risque de syndrome de Guillain-Barré, nous nous basons sur l'avis de l'expert (GRADE C) qui conclut qu'en Belgique, chaque année, quelques cas se présentent après vaccination contre la grippe saisonnière sans indications de rapport avec la vaccination.	
8. Quels sont les groupes cible pour la vaccination ?	Même s'il est prouvé que la vaccination est efficace, les personnes en bonne santé ne peuvent pas être considérées comme groupe cible. (GRADE A)	FORTE
	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 logistiques.	
	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 concernant l'abaissement de cette limite d'âge à 60 ou 50 ans. (GRADE A)	FORTE
	Même s'il n'y a pas de preuves puissantes, il paraît néanmoins conseillé de vacciner les travailleurs de la santé en contact intensif avec les groupes cibles pour la vaccination, dans la même perspective que les guides de pratique. (GRADE B)	FORTE
	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	FORTE

Bibliographie

Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly (Review 2007). The Cochrane Library, Wiley Publishers, 2009 Issue 4

Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2008 Jan;9(1):57-61. Review. PubMed PMID: 18199173.

Arroll B. Common cold. *BMJ Clinical Evidence.* 2008;66:150

Avenell A, Campbell MK, Cook JA, et al. Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2005;331:324-329.

Beran J, Vesikari T, Wertzova V, Karvonen A, Honegr K, Lindblad N, Van Belle P, Peeters M, Innis BL, Devaster JM. Efficacy of inactivated split-virus influenza vaccine against culture-confirmed influenza in healthy adults: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2009 Dec 15;200(12):1861-9. PubMed PMID: 19909082.

Black S, Escola J, Siegrist CA et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunization with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009, 374 (9707) 2115-2122

Bonten MJM, Prins JM. Antibiotics in pandemic flu (Editorial). *BMJ* 2006;332:248-9

Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA et al. Inactivated influenza vaccines. In *Vaccines* 2009

British Infection Society. Pandemic flu: clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza epidemic. Practice guidelines from the British Infection Society, British Thoracic Society, and Health Protection Agency in collaboration with the Department of Health. *Thorax* 2007;62(Suppl 1):i1-i13. doi: 10.1136/thx2006.073080

Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, Westwood M, Palmer S, Stewart L. Prescription of anti-influenza drugs for health adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:537-45

Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T, Fry-Smith A. Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation. *HTA* 2002;Vol.6:No.9

Carrat F, Schwarzinger M, Housset B, Valleron AJ. Antibiotic treatment for influenza does not affect resolution of illness, secondary visits or lost workdays. *Eur J Epidemiol* 2004;19(7):703-5

Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD000364. Review. PubMed PMID: 18425863.

Chidiac C, Maulin L. Revue générale. Utilisation des antibiotiques au cours de la grippe. *Médecine et maladies infectieuses* 2006;36:181-189

Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children: diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management 2009.

Committee on Infectious Diseases. Policy statement--recommendations for the prevention and treatment of influenza in children, 2009 -2010. *Pediatrics.* 2009 Oct;124(4):1216-26. Epub 2009 Sep 7. PubMed PMID: 19736264.

Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus : Immunity and vaccination strategies, Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated Influenza vaccines. *Scand. J. Immun.* 2004; 59 : 1-15.

Davies JR , Grilli EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect* 1989 ,102(2) ,325-333

Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, Dunbar S, Krumholz HM; American Heart Association; American College of Cardiology; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; American Association of Critical Care Nurses; American Association of Heart Failure Nurses; American Diabetes Association; Association of Black Cardiologists, Inc; Heart Failure Society of America; Preventive Cardiovascular Nurses Association; American Academy of Nurse Practitioners; Centers for Disease Control and Prevention and the Advisory Committee on Immunization. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 3;48(7):1498-502. Epub 2006 Sep 15. Review. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 19;48(12):2610. PubMed PMID: 17010820.

De Keyzer F, De la Bressine M, Lambet J, Van Gompel A, Westhovens R, Van Ranst M. Preventie en behandeling van A/H1N1-influenza bij patiënten met immuundemedieerde inflammatoire aandoeningen onder immunotherapie. *Tijdschr Geneeskd* 2010;66:57-64

Demeyer K, Delmulle L. *Ned Tijdschr Fytotherapie* 2009;22(3):8-12

Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults . *Cochrane Database Syst Rev* 2004, (3)CDb001269

Department of Health. Antiviral prophylaxis. Guidance on the use of prophylaxis with antiviral medicines during the H1N1 pandemic. Department of Health, UK, Oct 2009

Department of Health UK. Pandemic H1N1 2009 influenza: Clinical management guidelines for adults and children Department of Health UK, December 2009

Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.pub2.

ECDC Panel report 2007

ECDC. Priority risk groups for influenza vaccination. Stockholm, August 2008

ECDC Interim Guidance: Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics 2009.

E-Compendium

EMA monografie van Echinacea purpurea, herba: http://www.ema.europa.eu/htms/human/hmpc/monograph/echinaceae_purpureae_herba.htm (published 27/06/2008) (jongste raadpleging op 12 april 2010).

Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Jul 31;58(RR-8):1-52. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2009 Aug 21;58(32):896-7. PubMed PMID: 19644442.

Folia Pharmacotheapeutica. De pandemie met het nieuwe H1N1-influenzavirus (situatie op 01/09/09). *Folia Pharmacotheapeutica* 2009:77-80

Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies to treat influenza in health adults? *BMJ* 2009;339:1352-54

- García Giménez D, García Prado E, Sáenz Rodríguez T, Fernández Arche A, De la Puerta R. Cytotoxic Effect of the Pentacyclic Oxindole Alkaloid Mitraphylline Isolated from *Uncaria tomentosa* Bark on Human Ewing's Sarcoma and Breast Cancer Cell Lines. *Planta Med.* 2010; 76 (2): 133-136.
- Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA. The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiol Infect* 2006, 134(1) 71-78
- Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006484. DOI: 10.1002/14651858.CD006484.pub2.
- Govaerts F, Van De Vyver N, Pilaet A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Preventie van influenza. *Huisarts Nu* 2006;34:4-18
- Gravenstein S, Drinka P, Duthie EH et al. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J Am Geriatr Soc* 1994, 42(3), 245-251
- Guo R, Pittler MH and Ernst E. Complementary medicine for treating or preventing influenza or influenza-like illness. *Am J Med* 2007; 120: 923-929.
- Halkes SBA. Fytotherapie en influenza. *Ned Tijdschr Fytotherapie* 2009;22(3):2-7
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003–1032.
- Hayward AC, Harling R, Wetten S *et al.* Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomized controlled trial. *BMJ.* 2006;333:1241-1246.
- Heimer K, Hart AM, Martin LG, Rubio-Wallace S. Examining the evidence for use of vitamin C in the prophylaxis and the treatment of common cold. *J Am Ac Nurse Pract* 2009;21:295-300
- Hemilä H, Chalker E, Treacy B, Douglas B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane Library* 2009, Issue 4
- Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *The Cochrane Library* 2009, Issue 4
- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2009-2010. Publicatie nr 8596, 2009
- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD004879. Review. PubMed PMID: 18425905.
- 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;339:b5106doi:10.1136mj.b5106
- Jefferson T. Influenza. *BMJ Clinical Evidence* 2009;03:911
- Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4
- Jefferson T, Del Mar C, Dooley L et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2009;339:b3675doi:10.1132/bmj.b3675
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17;2:CD001265. PubMed PMID: 20166059.

- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17;2:CD004876. PubMed PMID: 20166072.
- Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD005050. Review. PubMed PMID: 18646119.
- Keogh-Brown MR, Smith RD, Edmunds JW, Beutels P. The macroeconomic impact of pandemic influenza: estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and The Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2009 Dec 9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19997956.
- Khazeni N, Bravata DN, Holty J-EC, Uyeki T, Stave CD, Gould MK. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Int Med* 2009;151:464-473
- Khazeni N, Hutton DW, Garber AM, Hupert N, Owens DK. Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against pandemic influenza (H1N1) 2009. *Ann Intern Med.* 2009 Dec 15;151(12):829-39. PubMed PMID: 20008759.
- Khazeni N, Hutton DW, Garber AM, Owens DK. Effectiveness and cost-effectiveness of expanded antiviral prophylaxis and adjuvanted vaccination strategies for an influenza A (H5N1) pandemic. *Ann Intern Med.* 2009 Dec 15;151(12):840-53. PubMed PMID: 20008760.
- KCE reports: Antivirale middelen bij seizoensgriep en grieppandemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. KCE reports vol. 49A (2006)
- Laekeman G. Beschermt fytotherapie jonge kinderen tegen infecties? *Minerva* 2005; 4 (1): 9-11.
- Lee VJ, Tok MY, Chow VT, Phua KH, Ooi EE, Tambyah PA, Chen MI. Economic analysis of pandemic influenza vaccination strategies in Singapore. *PLoS One.* 2009 Sep 22;4(9):e7108. PubMed PMID: 19771173; PubMed Central PMCID: PMC2743808
- Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, Belmin J, Lejonc JL, Luquel L, Piette F, Salom M, Verny M, Vetel JM, Veyssier P, Carrat F. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Sep;57(9):1580-6. Epub 2009 Aug 4. PubMed PMID: 19682118.
- Low D. Reducing antibiotic use in influenza: challenges and rewards. Review. *Clin Microbiol Inf* 2008;14:298-306
- Lugnér AK, Postma MJ. Mitigation of pandemic influenza: review of cost-effectiveness studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Dec;9(6):547-58. PubMed PMID: 19941432.
- Matheson NJ, Harnden A, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (Review 2005). *The Cochrane Library*, Wiley Publishers, 2009 Issue 4
- McKee AS, Munks MW and Marrack P. How do adjuvants work ? Important considerations for new generation adjuvants. *Immunity.* 2007; 27 : 687-690.
- Michiels B, Philips H, Coenen S, Yane F, Steinhäuser T, Stuyck S, Denekens J, Van Royen P. The effect of giving influenza vaccination to general practitioners: a controlled trial [NCT00221676]. *BMC Med.* 2006 Jul 10;4:17. PubMed PMID: 16831228; PubMed Central PMCID: PMC1538610.
- Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, Truscon R, Teich E, Rotthoff J, Boulton M, Victor JC. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24;361(13):1260-7. PubMed PMID: 19776407.
- Mullins RJ. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Aust* 1988;168:170-1.
- Mullins RJ, Hedde R. Adverse reactions associated with Echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42-51.

NHG-Standaard influenza en influenzavaccinatie (2008) M35

NHG-Standaard influenzapandemie (2007) M88

Nice Guidance 158: Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza 2008

Nice Guidance 168: Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza (Review of NICE technology appraisal) Feb 2009

Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, Teich ER, Truscon RK, Baum LL, Rangarajan B, Newton DW, Boulton ML, Monto AS. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2513-22. PubMed PMID: 17167134; PubMed Central PMCID: PMC2614682.

Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, Truscon RK, Rotthoff JR, Newton DW, Campbell SA, Boulton ML, Monto AS. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis*. 2008 Aug 1;198(3):312-7. PubMed PMID: 18522501; PubMed Central PMCID: PMC2613648.

Opstelten W, van Essen GA, van der Laan JR, Geijer RM, Goudswaard AN. [Summary of the practice guideline 'Influenza and influenza vaccination' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008 Sep 27;152(39):2116-9. Dutch. PubMed PMID: 18856027.

Oshitani H, Saito R, Seki N et al. Influenza vaccination levels and influenza-like illness in long-term care facilities for elderly people in Niigata, Japan, during an influenza A(H3N2) epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 , 21(11) 728-730

Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, Grogg SE, Poland GA, Rodewald LE, Schaffner W, Stinchfield P, Tan L, Zimmerman RK, Orenstein WA; Infectious Diseases Society of America. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):817-40. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1465. PubMed PMID: 19659433.

Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD002733. Review. PubMed PMID: 16437444.

Quan FS, Compans RW, Cho YK et al. Ginseng and *Salviae* herbs play a role as immune activators and modulate immune responses during influenza virus infection. *Vaccine* 2007; 25: 272-282.

Reddy LH, Couvreur P. Squalene : A natural triterpene for use in disease management and therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2009; 61 : 1412-1426.

Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza *N Engl J Med* 2001 ,344(12), 889-896

Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, Wittes J. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009 Feb 11;27(7):1101-10. Epub 2008 Dec 16. PubMed PMID: 19095024.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pandemic H1N1 Influenza: Clinical Management Guidelines for Pregnancy. UK Department of Health, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Dec 2009

Seida JK., Durec T., Kuhle S. North American (*Panax quinquefolius*) and Asian Ginseng (*Panax ginseng*) preparations for prevention of the common cold in healthy adults: a systematic review. *Evidence based complementary and alternative medicine* 2009; July 10 (Epub ahead of print)

Shah SA., Sander S., White M., Coleman CI. Evaluation of *Echinacea* for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2007; 7: 473-480.

Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172doi:10.1136/bmj.b3172

Swartz KA, James PL. Pandemic influenza: a primer. *Texas Medicine* 2007:31-34

Tagliabue A and Rappuoli R. Vaccine adjuvants : The dream becomes real. *Human Vaccines*. 2008; 4: 347-349.

Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, Nicholson K. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no.67): a systematic review and economic evaluation. *HYA* 2009; Vol.13: No.11

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17;2:CD005187. PubMed PMID: 20166073.

Tuite A, Fisman DN, Kwong JC, Greer A. Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the canadian population. *PLoS Curr Influenza*. 2010 Jan 4:RRN1144. PubMed PMID: 20069034.

Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *HTA* 2003; Vol.7:No.35

Van Essen GA, Bueving HJ, Voordauw ACG, et al. NHG-standaard Influenza. *Huisarts Wet* 2008;51:4;bijlage 1-2

Vlachojannis JE, Cameron M and Chrubasik S. A systematic review on the Sambuci fructus effect and efficacy profiles. *Phytother Res* 2010; 24: 1-8.

Voordouw B. Influenza vaccination in community dwelling elderly persons. Doctoral thesis , Rotterdam 2005

Wagner H., Kreutzkamp B., Jurcic K. Die Alkaloide von *Uncaria tomentosa* und ihre Phagozytose-steigerende Wirkung. *Planta Medica* 1985; 51: 419-423.

Warren-Gash C, Smeeth L, Haywarth AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009 ,9(10) 601-610

WHO Guidelines for pharmacologic management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Aug 2009

www.influenza.be

www.rivm.nl/infectieziekten/nieuwe_influenza_A

www.who.int

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1555-64. Epub 2008 Sep 17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):648.. Breiman, Robert E [corrected to Breiman, Robert F]. PubMed PMID: 18799552.