AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2011 N° 132

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Médicaments antiviraux spécifiques de la grippe pendant la grippe A (H1N1) 2009 : perception et utilisation des médecins généralistes français

Présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2011

Par

Clémence NOYELLE - MERCIER DE LACOMBE

Née le 21 avril 1981 à Mâcon (71)

Dirigée par M. Le Professeur Henri Partouche, PA

Jury :

Mme Le Professeur Dominique Salmon Ceron, PU-PH…….. Président

M. Le Professeur François Bricaire, PU-PH

Mme Le Docteur Agnès Bryn, Médecin généraliste

Except where otherwise noted, this work is licensed under **http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/**

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 7

PREMIERE PARTIE : LA GRIPPE ET LES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE ... 9

CHAPITRE N°1 LA GRIPPE, UN FLEAU 10

I) Historique de la grippe 10

II) Le virus de la grippe 10
1. Caractéristiques virologiques 10
2. Caractéristiques génétiques 12
3. Caractéristiques épidémiologiques 13
4. Origine des nouveaux virus 14
5. Virus sous haute surveillance 15

III) La maladie grippale 15
1. La contagiosité 15
2. Aspects cliniques de la grippe simple 16
3. Les complications de la grippe 17
4. Diagnostic virologique 19
5. Mortalité 20
6. Impact socioéconomique 20

CHAPITRE N°2 LA GRIPPE, MALADIE A PREVENTION VACCINALE 22

I) Le vaccin antigrippal 22
1. Actualisation annuelle de sa composition 22
2. Indications 22
3. Efficacité 23

II) Insuffisance de couverture vaccinale contre la grippe 25
1. Objectif non atteint 25
2. Problème d'adhésion de la population générale à la vaccination antigrippale 26
3. Pratiques et perception de la vaccination antigrippale par les professionnels de santé 27

III) Les autres moyens non-pharmaceutiques de prévention 28
1. Les mesures « barrière » 28
2. Perception et pratiques de ces mesures par la population générale 30
3. Application de ces mesures par les médecins généralistes 31

CHAPITRE N°3 LES ANTIVIRAUX CONTRE LA GRIPPE 32

I) Trois classes d'antiviraux 32
1. La Ribavirine 32
2. Les adamantanes 33
3. Les inhibiteurs de la neuraminidase 33

II) Propriétés pharmacologiques des INA 33
1. Pharmacodynamie 33
2. Pharmacocinétique 34
3. Posologies usuelles selon l'AMM 34

III) Efficacité des INA en période de grippe saisonnière 35
1. Efficacité en traitement curatif 35
2. Efficacité en traitement préventif 41

IV) Tolérance des INA 43
1. Oseltamivir 43
2. Zanamivir 46

V) Problème de l'émergence de résistance des virus grippaux saisonniers aux INA .. 47

VI) Indications des INA en période saisonnière 48
1. Avis de la littérature 48
2. Indications de l'AMM 49
3. Recommandations de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) 50
4. Avis de la commission de la transparence 52

VII) Utilisation des INA par les médecins généralistes en période saisonnière 53

CHAPITRE N°4 PANDEMIE GRIPPALE 56

I) Emergence de nouveaux virus 56
1. Grippe aviaire A(H5N1) 56
2. Grippe A(H1N1)2009 57

II) Pandémie A(H1N1)2009 en France 59
1. Chronologie de l'épidémie en France 59
2. Bilan épidémiologique de la pandémie en France 60

III) Gestion sanitaire française de la pandémie A(H1N1)2009 61
1. Programme mondial de lutte contre la pandémie de l'OMS 61
2. Principales recommandations des autorités sanitaires françaises 62
3. Information des médecins généralistes 65

IV) Discordance d'avis entre les autorités sanitaires françaises et le corps médical autour des recommandations relatives à l'utilisation des INA 66
1. Faibles ventes hebdomadaires d'*oseltamivir* 66
2. Controverses autour des recommandations de la DGS 67

DEUXIEME PARTIE : ENQUÊTE AUPRES D'UNE COHORTE DE MEDECINS GENERALISTES LIBERAUX SUR L'USAGE ET LA PERCEPTION DES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE PENDANT LA GRIPPE A(H1N1) 2009 68

CHAPITRE N°1 OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE 69

CHAPITRE N°2 METHODE DE L'ENQUÊTE 70

I) Type de l'enquête 70

II) Recrutement des médecins 70
1. Calcul de puissance 70
2. Mode de recrutement 70

III) Outil de l'enquête 73

IV) Déroulement de l'étude 74
1. Protocole d'appel 74
2. Recueil des réponses au questionnaire 75

V) Analyses statistiques 76

CHAPITRE N°3 RESULTATS DE L'ENQUÊTE 77

I) Participation 77

II) Caractéristiques des médecins répondants 78
1. Le sexe et l'âge 78
2. La situation géographique 78
3. Le lieu d'exercice 79
4. Le mode d'exercice 80
5. Comparaison des caractéristiques de l'échantillon à celles de la population générale des médecins généralistes français 80

III) Pratiques déclarées sur l'usage des antiviraux au cours de la grippe A(H1N1) 2009 et la grippe saisonnière 81

IV) Motifs de prescription des INA pendant la grippe A (H1N1)2009 81
1. Agir sur la durée des symptômes 81
2. Agir sur la contagiosité 81
3. Diminuer le risque de complications 82
4. Satisfaire la demande du patient 82
5. Appliquer les recommandations des autorités de santé 82

V) Les freins à la prescription d'INA pendant la grippe A(H1N1)2009 83

VI) Attitudes déclarées sur les mesures préventives associées à la grippe A(H1N1)2009
1. Couverture vaccinale des médecins 84
2. Conseil de vaccination aux patients 84

3. Modification de l'organisation du cabinet 84

VII) Sources d'information 84

VIII) Evolution de l'opinion des médecins répondants sur l'usage des INA 85

IX) Détermination des facteurs associés à la prescription des INA pendant la vague pandémique de 2009 86
1. Caractéristiques sociodémographiques 86
2. Attitudes déclarées par rapport à la prescription antérieure et future d'INA 86
3. Attitudes préventives 86
4. Sources d'opinion sur les INA 86
5. Analyse multivariée 86

CHAPITRE N° 4 DISCUSSION 88

I) Limites et qualités de l'enquête 88
1. Constitution de l'échantillon 88
2. Caractéristiques de l'échantillon des médecins généralistes répondants 89
3. Pertinence du questionnaire 90

II) Discussion des résultats 91
1. Réticence globale des médecins généralistes interrogés à la prescription d'INA 91
2. Limite du diagnostic clinique de la grippe 92
3. Difficultés d'instaurer de nouvelles habitudes de prescription 92
4. Engagement des médecins généralistes dans la politique de prévention contre la grippe 93

III) Résultats des principales études menées pendant la grippe A(H1N1)2009 sur l'utilisation des INA 94
1. Efficacité en traitement curatif 94
2. Efficacité en traitement prophylactique 96
3. Tolérance 96
4. Résistance du virus A(H1N1)2009 96
5. Synthèse des résultats et limites de ces études 97

IV) Nouvelles recommandations des autorités sanitaires 97
1. Aux Etats-Unis 97
2. En France 98

V) Perspectives soulevées par l'enquête 99
1. L'apport de cette enquête 99
2. Favoriser la recherche 100
3. Recours au test de diagnostic rapide de la grippe 101

CONCLUSION 102

BIBLIOGRAPHIE 104

ANNEXE 111

INTRODUCTION

La grippe est une maladie virale aiguë, fréquente, hautement contagieuse, touchant le monde entier et évoluant sur un mode épidémique et pandémique. Elle entraine un tableau infectieux avec atteinte des voies respiratoires supérieures, le plus souvent bénin, mais pouvant se compliquer, principalement chez les groupes à risque: nourrissons, personnes âgées et malades chroniques et entraîner, dans les cas extrêmes, le décès.

La grippe est un fléau, qui touche entre 2 et 8 millions de personnes en France chaque année et reste la première cause de décès par maladie infectieuse. Les communautés médico-scientifiques internationales et les autorités sanitaires des pays du monde doivent donc faire face à un réel problème de santé publique. Gardant en mémoire les grandes pandémies meurtrières du 20ème siècle et depuis l'émergence de la grippe aviaire A(H5N1) en 1997, elles s'affairent, en étroite collaboration avec l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), à élaborer un programme de lutte contre une éventuelle nouvelle grippe pandémique, aux conséquences humaines et socio-économiques potentiellement catastrophiques.

Ces programmes s'appuient avant tout sur la prévention antigrippale. La vaccination est l'arme de première ligne pour freiner la propagation et éviter les complications de la maladie. Les mesures « barrière »: isolement, masques, lavage de mains chez les sujets infectés et les sujets contact sont indispensables pour limiter la transmission du virus. Enfin, arrivent en deuxième ligne les inhibiteurs de la neuraminidase (INA).

L'intérêt de ces médicaments antigrippaux pendant les épidémies saisonnières est très controversé. Les différents essais cliniques réalisés depuis leur autorisation de mise sur le marché n'ont pas permis de conclure avec certitude à un rapport bénéfice-risque favorable. Et pourtant, lors de la circulation de la nouvelle souche grippale A(H1N1)2009, les autorités sanitaires internationales, notamment en France, se sont fortement appuyées sur l'utilisation de ces médicaments.

Les recommandations françaises concernant l'usage des INA ont évolué tout au long de l'épidémie. Dès avril 2009, elles ont d'abord préconisé leur utilisation uniquement en cas de grippe confirmée, dans le cadre exclusivement hospitalier: c'était la phase de confinement.

Puis les autorités ont recommandé la prescription des INA aux grippes jugées sévères ou associées à des facteurs de risque, sans preuve virologique préalable, et ont autorisé une prise en charge des malades par la médecine ambulatoire. Enfin elles ont, à partir de décembre 2009 au moment du franchissement du seuil épidémique, élargi leur indication à toutes les grippes cliniques, quels que soient le terrain et le tableau. Malgré ces incitations répétées visant à promouvoir l'usage des INA, les chiffres de ventes de ces médicaments dans les officines sont restées bien inférieures au nombre de cas de grippe. Les médecins généralistes semblent donc ne pas avoir adhéré à ces directives thérapeutiques.

Moins d'un an après l'émergence de ce nouveau variant de gravité, finalement et heureusement, limitée, l'heure est au bilan pour tirer les enseignements de cette crise sanitaire. Il nous a semblé alors intéressant d'interroger des médecins généralistes libéraux, médecins de front face à cette épidémie, pour comprendre leur opinion et leurs pratiques concernant les INA pendant la pandémie A(H1N1)2009.

PREMIERE PARTIE :

LA GRIPPE ET LES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE

CHAPITRE N°1

LA GRIPPE, UN FLEAU

I) Historique de la grippe

C'est Hippocrate il y a 2400 ans qui, pour la première fois, décrit une épidémie de toux, suivie de pneumonies et autres symptômes typiques, à Perinthus dans le nord de la Grèce [1]. Il a fallu attendre 1931 pour isoler pour la première fois l'agent infectieux en cause, qui était faussement reconnu comme étant une bactérie : il s'agit du virus influenza ou virus de la grippe en français. Il a d'abord été isolé chez le porc puis chez l'homme en 1933 par une équipe du national Institute for Medical Research à Londres [2].

D'après les textes historiques et scientifiques, de nombreuses épidémies ont ainsi été décrites Et c'est à partir de 1590 qu'ont été reconnues les premières pandémies grippales: des épidémies touchant brutalement une zone géographique précise, puis infectant des millions de personnes à travers le monde entier et entraînant un nombre accru de décès.

II) Le virus de la grippe

1. Caractéristiques virologiques

Le virus responsable de la maladie est le *Myxovirus Influenzae*, qui appartient à la famille des *Orthomyxoviridae* et qui comprend 3 sous types A, B et C d'importance décroissante [3].

Ce virus est une particule sphérique, enveloppée, dont le génome est constitué d'ARN segmenté en 7 ou 8 fragments.

Pour le virus A, le génome comporte 2 segments codant pour les protéines de surface : l'hémagglutinine HA et la neuraminidase NA, qui hérissent la surface de la particule virale. Elles sont les principales cibles des anticorps neutralisants et possèdent d'importantes fonctions biologiques. L'hémagglutinine permet au virus de s'attacher aux cellules cibles de

l'organisme, notamment les cellules de l'épithélium respiratoire. La neuraminidase, cible des INA, détruit les récepteurs cellulaires de surface et permet au virus de quitter la cellule.

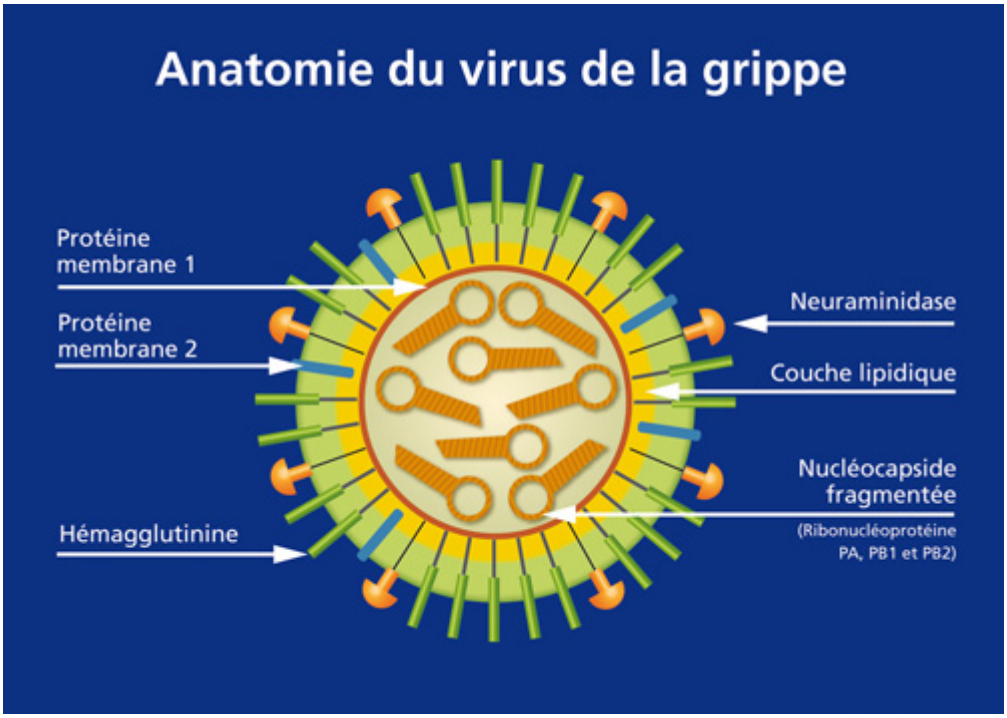


Schéma d'un virus grippal de type A [4]

Selon la nature de ces 2 glycoprotéines de surface, le type A est divisé en sous-types sérologiques HxNx. Il existe 16 sous-types moléculaires d'hémagglutinine (H1 à H16) et 9 sous-types moléculaires de neuraminidase (N1 à N9) [5]. La nomenclature utilisée pour nommer les souches virales comprend les éléments suivants, toujours dans le même ordre : type/lieu d'isolement/numéro d'enregistrement/année d'isolement/HxNx. Par exemple, la souche vaccinale de 2009/2010 comprenait la souche suivante : A/Brisbane/59/2007 H1N1. Les virus A sont à l'origine des virus d'oiseaux aquatiques (canards, mouettes…). A partir de ce foyer, de nombreuses espèces ont été contaminées. Les virus A sont ainsi présents chez le porc, les chevaux ou les baleines. Chez l'homme, n'ont circulé que les virus portant à leur surface les hémagglutinines H1, H2 et H3 et les neuraminidases N1 et N2.

Le virus B lui est spécifique de l'homme. Il porte également les 2 glycoprotéines de surface HA et NA. Son pouvoir pathogène est moins important que le virus A et il touche surtout les enfants.

Quant au virus C, il est beaucoup plus rare [6]. Il est présent chez l'homme et aussi chez quelques espèces animales dont les chiens et les chats. Une de ses particularités est l'absence

à sa surface d'une des glycoprotéines : il ne possède pas de neuraminidase ce qui laisse penser qu'il est insensible aux INA. Il a une seule protéine de surface regroupant les fonctions assurées par HA et NA des autres virus grippaux : l'hémagglutinine HE(F) [Hémagglutinine-Estérase-Facteur de Fusion]. Le virus C ne subit que des variations antigéniques minimes. Il est généralement admis que les épidémies de grippe C causent des syndromes grippaux peu sévères.

2. Caractéristiques génétiques

La caractéristique principale de ce virus est sa grande labilité génétique, générant des modifications des antigènes de surface [7]. Le virus se modifie en permanence au fil du temps :

- par glissement ou « shift » : Ce sont des mutations ponctuelles dans les gènes de l'HA et de la NA, dues aux erreurs de recopiage de l'ARN polymérase. Ces variations antigéniques surviennent pour les virus A et B. Elles sont responsables des épidémies saisonnières hivernales avec des souches sensiblement similaires aux précédentes. Ainsi l'immunité acquise lors d'une grippe contractée précédemment protègera le sujet nouvellement infecté lors de l'épidémie suivante. Mais l'accumulation de ces variations peut faire émerger un nouveau variant survenant environ tous les 2-3 ans pour le virus A et tous les 4-5 ans pour les virus B. Il est donc nécessaire de surveiller les virus circulants afin de réactualiser chaque année la composition du vaccin antigrippal.

- par cassure ou « drift » : Sans raison connue et environ tous les 15-20 ans, un changement antigénique brusque et total par recombinaison génétique entre des souches humaines et/ou animales peut survenir et ainsi entraîner l'apparition de nouveaux variants avec le remplacement d'une glycoprotéine par une autre: une nouvelle HA et/ou une nouvelle NA. L'immunité acquise antérieurement ne protège pas. Ces cassures génèrent alors des pandémies grippales. Seuls les virus de type A sont susceptibles de subir ces mutations majeures.

A ces deux phénomènes d'évolution du virus grippal, il faut ajouter la possibilité de réémergence d'un sous-type ancien disparu du réservoir humain. C'est le cas du virus de la pandémie de 1957, qui est réapparu en 1977 causant l'épidémie de grippe russe.

3. Caractéristiques épidémiologiques

Le virus de la grippe est un virus à répartition mondiale, évoluant sur un mode épidémique voire pandémique [3].

Les épidémies saisonnières

Le nom de virus influenza semble provenir d'une expression italienne « influenza di freddo »: sous l'influence du froid. Cette terminologie rappelle le caractère saisonnier de la grippe, qui laisse supposer l'influence de l'environnement extérieur sur l'homme. Les épidémies se passent en période hivernale du fait d'une sensibilité des muqueuses respiratoires au froid favorisant l'entrée du virus, d'un affaiblissement de nos défenses immunitaires et de notre confinement dans les espaces clos favorisant sa propagation. L'insuffisance en vitamine D serait également associée à un risque plus élevé d'infections respiratoires chez l'homme, dont la tuberculose et la grippe [10].

Ainsi, les épidémies de grippe surviennent chaque année entre les mois de novembre et d'avril dans l'hémisphère Nord, entre les mois d'avril et de septembre dans l'hémisphère Sud et de façon sporadique dans les pays intertropicaux. L'école est reconnue comme étant le premier foyer de grippe saisonnière: le pic épidémique chez les enfants arrive environ 2 semaines avant celui chez les adultes.

Les pandémies

C'est à l'occasion de l'émergence de souches virales nouvelles et hautement contagieuses que surviennent les pandémies grippales.

2 conditions sont requises pour définir une pandémie [2]:

- Premièrement, une contagiosité élevée: l'infection grippale, naissant d'une zone géographique précise, vient frapper, à travers le monde entier, un pourcentage élevé d'individus avec un taux de mortalité souvent accru. Mais toutes les pandémies ne sont pas des catastrophes et certaines n'ont qu'un impact limité. L'étude des 10 dernières pandémies survenues durant ces 300 dernières années a montré que le point de départ de ces pandémies était souvent la Chine ou la Russie ou d'autres pays d'Asie.

- Deuxièmement, une population sensible: la pandémie est causée par un nouveau sous-type de virus A porteur d'une hémagglutinine différente. Cela suggère que l'immunité acquise par la population, à l'occasion de différents contacts avec d'autres souches dans le passé, ne confère pas de protection contre cette nouvelle souche.

L'évolution est souvent diphasique avec une seconde vague plus grave que la première. Ensuite, le virus pandémique devient un virus saisonnier, cohabitant avec les autres.

Au XX^{e} siècle, on a ainsi dénombré non pas trois mais cinq pandémies grippales dont certaines sont passées presque inaperçues, leur impact n'ayant pas dépassé celui des épidémies saisonnières [11]:

- En 1918-1919, la pandémie dite de la « grippe espagnole » due au virus A(H1N1) a été une des plus meurtrières. Au moins 40 millions de personnes en sont décédées. Les pandémies suivantes ont été beaucoup moins sévères.
- En 1957-58, la « grippe asiatique » due au virus A (H2N2) responsable de 2 millions de morts dans le monde.
- En 1968-69, la « grippe de Hong-Kong » due au virus A(H3N2) causant 1 million de morts.
- En 1976, une fausse alerte d'un nouveau virus d'origine porcine contamine quelques soldats américains. Une réaction vigoureuse mais prématurée fait vacciner 40 millions d'américains.
- En 1977, le virus A(H1N1), qui avait disparu en 1957, réapparaît et ne touche que les personnes de moins de 20 ans, puisque les personnes plus âgées possèdent une mémoire immunologique qui les protège.

Sur ces cinq essais, le virus a déclenché à trois reprises une véritable pandémie aux conséquences graves.

4. Origine des nouveaux virus

Les réservoirs animaux jouent un rôle important dans l'émergence de nouveaux virus chez l'homme [8]. Le virus de type A infecte au premier rang les oiseaux aquatiques, chez lesquels il se multiplie de façon asymptomatique dans le tractus digestif et se transmet par voie orofécale. Le virus y est relativement stable d'un point de vue génétique et est présent sous toutes ses formes sérologiques. On y retrouve les 16 sous-types d'HA et les 9 sous types de NA. La grippe aviaire peut toucher aussi bien les oiseaux sauvages que domestiques. Elle peut être fortement contagieuse et meurtrière dans les élevages de dindes et de poulets. En règle générale, les virus du réservoir aviaire, s'ils sont capables d'infecter directement les humains, ne se répliquent pas efficacement chez l'homme et se transmettent très difficilement d'un individu à l'autre. C'est à l'occasion d'une co-infection d'un porc ou de volailles domestiques par un virus humain et un virus aviaire, qu'il peut se former un virus hybride ou

« réassortant » [9], empruntant alors les gènes d'adaptation à l'homme pour favoriser leur transmission interhumaine. Il se produit un changement complet d'une molécule de surface telle que HA. Ce nouveau variant grippal cumule l'avantage de pouvoir se répliquer efficacement chez l'homme et celui de ne pas rencontrer de défense spécifique contre lui.

5. Virus sous haute surveillance

La grande variabilité génétique du virus de la grippe impose une surveillance continuelle. Cette surveillance est organisée au niveau mondial par l'OMS. Ce réseau est composé de 122 centres nationaux de référence (CNR) répartis dans 94 pays et 4 centres mondiaux de référence, dont Londres pour l'Europe. En France, il existe 2 CNR, l'un à l'Institut Pasteur à Paris pour la France Nord et l'autre à la faculté de médecine de Lyon pour la France Sud. Ils sont chargés d'analyser les souches grippales issues des laboratoires hospitaliers de virologie et d'envoyer les nouvelles souches variantes au CNR de Londres. De plus, ils participent chaque année à l'élaboration de la composition des nouveaux vaccins en fonction des souches qui ont circulé.

En France, il existe 2 réseaux de surveillance épidémiologique de la grippe : le réseau « Sentinelles » de l'Inserm qui surveille les syndromes grippaux ainsi que plusieurs autres maladies et le réseau des GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe) qui intègre en plus des données virologiques. Leur but est de signaler le début et la fin des épidémies de grippe et d'en étudier l'impact sur la population générale.

III) La maladie grippale

1. La contagiosité

Le virus se transmet par voie aérienne de personne en personne, à l'occasion de toux ou d'éternuement, ou par les mains et des objets (télécommande, téléphone, poignée de porte…) souillées de virus. Les lieux confinés et très fréquentés sont propices à la propagation du virus (transports en commun, collectivités scolaires…).

Le ***taux d'attaque*** du virus grippal en période saisonnière, c'est-à-dire la proportion de sujets infectés par un virus grippal et symptomatiques sur l'ensemble de la population mis en contact avec le virus, est, d'après une revue systématique de 2003 [12], de:

- 6,55% chez les adultes (IC à 95% : 2,91- 12,59%)

- 19,21% chez les enfants (IC à 95% : 14,89 – 24,47%)

- 6,17% chez les sujets de plus de 60 ans non institutionnalisés (IC à 95% : 2,91-12,59%)

- 4,85% chez les sujets de plus de 60 ans institutionnalisés (IC à 95% : 2,82–8,17%)

La période de contagiosité débute 24h avant le début des symptômes et dure jusqu'à 5 jours après.

2. Aspects cliniques de la grippe simple

La période d'incubation dure de 1 à 3 jours. Durant cette période, le virus se fixe sur les membranes des cellules de l'épithélium respiratoire, s'y multiple et diffuse dans tout l'organisme. Après ce contact infectant, les premiers signes de la grippe apparaissent de manière brutale [4]. Le tableau clinique est le plus souvent bénin et aspécifique, associant des signes très divers et appelé syndrome grippal [13]:

- Signes généraux : céphalées, myalgies diffuses, fièvre, malaise, perte d'appétit. La fièvre peut atteindre plus de 40°C, commence à céder après 2 à 3 jours mais peut remonter au $4^{ème}$ ou $5^{ème}$ jour : c'est le « V » grippal. Elle n'excède jamais 7 jours.

- Signes respiratoires: rhinite, pharyngite, toux. La toux est le signe le plus constant et peut durer jusqu'à deux à trois semaines.

- Signes digestifs peu fréquents: nausées, vomissements, diarrhée surtout chez les personnes âgées.

La fréquence de ces signes cliniques [14] est indiquée dans le tableau ci-dessous, qui met en évidence la non-spécificité du syndrome grippal. La symptomatologie de la grippe peut être trompeuse car elle peut être provoquée par d'autres agents infectieux respiratoires notamment viraux. Le diagnostic clinique doit toujours tenir compte de la situation épidémiologique. Cependant, même si le médecin tient compte des données épidémiologiques de sa région et des symptômes du patient, il lui sera parfois difficile de porter un diagnostic certain de grippe. L'incertitude du diagnostic clinique peut alors être un obstacle à la prise de décision thérapeutique.

Fréquence des signes cliniques de la grippe

Symptôme	Patients avec grippe confirmée, %(n=2470)	Patients sans grippe, %(n=1274)
Fièvre (à partir de 37,8°C)	68	40
Etat fébrile	90	89
Toux	93	80
Congestion nasale	91	81
Asthénie	94	94
Perte d'appétit	92	86
Mal de gorge	84	84
Céphalée	91	89
Myalgie	94	94

Une grippe simple guérit en 1 semaine mais peut laisser une asthénie et une toux pendant plus de deux semaines.

Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'expression clinique de la grippe diffère de celle chez l'adulte : une somnolence (50%) et des troubles digestifs (40%) sont fréquents. La grippe est le plus souvent asymptomatique avant l'âge d'un an. Mais quand elle s'exprime dans cette tranche d'âge, elle est souvent sévère.

3. Les complications de la grippe

La grippe peut aussi se compliquer et cela en fonction de la virulence du virus et de la fragilité du sujet infecté (nourrissons, sujets âgés, comorbidités, femmes enceintes) [15].

Complications respiratoires

- La bronchite est la complication respiratoire la plus fréquente. La grippe peut être cause d'exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de mucoviscidose ou de décompensation d'asthme.

- La pneumonie pouvant survenir vers le 5ème jour d'évolution peut être d'origine virale, bactérienne ou combinée et est la complication la plus fréquente conduisant à une hospitalisation (fréquence estimée entre 1 et 1,8%). Les agents infectieux identifiés sont le pneumocoque le plus souvent, l'*Haemophilus Influenzae*, ou le *Staphylococcus aureus*. Plus rare et de mauvais pronostic, la pneumonie grippale peut engendrer un tableau d'insuffisance respiratoire aigüe associant un œdème pulmonaire cardiogénique ou lésionnel et une insuffisance cardiaque congestive. Elle survient vers le 2ème ou 3ème jour.

- Les complications ORL (otite, sinusite et laryngite) touchent surtout les enfants. L'otite moyenne aigue surviendrait chez 35% des enfants hospitalisés pour une grippe de type A.

Complications neurologiques

- Les méningo-encéphalites sont très rares. Elles surviennent surtout chez les enfants de moins de 5 ans, au moment des signes respiratoires ou plus rarement à distance (moins de 3 semaines). Elles se manifestent par des troubles de conscience, des convulsions et parfois une défaillance multi-viscérale. La mortalité est d'environ 32%.

- Le syndrome de Reye est une pathologie rare de l'enfant associant de manière aiguë une encéphalopathie et une atteinte hépatique (élévation des enzymes hépatiques, hypoglycémie, hyperammoniémie). Cette pathologie est associée à la prise d'aspirine.

- Le syndrome de Guillain-Barré est une polyradiculonévrite aiguë démyélinisante. C'est une pathologie rare (incidence estimée à 1/100 000), survenant fréquemment dans les 15 jours après un épisode infectieux respiratoire ou digestif. La grippe est un des agents reconnus comme responsables de cette pathologie [16]. En revanche, aucun lien n'est prouvé entre l'apparition d'un syndrome de Guillain Barré et la vaccination antigrippale [17].

Complications cardiaques

Les myocardites et les péricardites sont exceptionnelles. Elles peuvent se traduire 4 à 7 jours après le début des signes de grippe, par une augmentation de la dyspnée, des troubles du rythme, des anomalies échographiques et une élévation des enzymes cardiaques.

Myosites

Elles sont l'apanage des infections par le virus de type B et se manifestent surtout chez les enfants par des douleurs musculaires et une élévation des enzymes musculaires CPK. Les signes s'amendent en 3 à 4 jours.

Femmes enceintes

Un excès de mortalité est montré lors des pandémies chez les femmes enceintes mais pas en période inter-pandémique. Les données de cette population sont pauvres. Sur 13 saisons inter-pandémiques de 1990 à 2002, une étude de cohorte de 134 188 femmes enceintes menée au Canada [18] rapporte un risque plus élevé d'hospitalisation pour cause respiratoire: le taux d'hospitalisation des femmes au 3ème trimestre sans comorbidité est de 7,4 pour 10 000

femmes-mois. Ce chiffre passe à 44,9 chez les femmes avec comorbidité. Seulement 6,7% des femmes enceintes avec comorbidité avaient été vaccinées.

La responsabilité de l'infection grippale dans l'avortement spontané ou l'hypotrophie fœtale n'a pas été confirmée par une étude cas-témoins où, sur 1659 femmes enceintes suivies, 182 infections grippales ont été diagnostiquées au cours des 2ème et 3ème trimestres [19].

4. Diagnostic virologique

La clinique et le contexte épidémiologique ne suffisent pas toujours pour affirmer avec certitude le diagnostic de grippe. Par ailleurs, il n'y a aucune orientation clinique permettant de différencier le type de virus grippal responsable. Cependant, les symptômes dus au virus C sont la plupart moins sévères et plus discrets que ceux provoqués par les virus A et B.

Le diagnostic de certitude repose sur des examens de laboratoire [3]:

- La culture du virus sur œuf de poule embryonné ou lignées cellulaires est la technique de référence. Elle est essentiellement utilisée pour détecter la circulation des nouveaux variants, suivre les glissements et les cassures génétiques et étudier la sensibilité des souches aux antiviraux. Cette technique est un travail laborieux et coûteux qui ne peut pas être utilisée en pratique courante.

- En pratique courante, la détection antigénique par technique d'immunofluorescence est la technique la plus utilisée dans les laboratoires: le résultat est rapide en 4 à 24 heures et leur sensibilité bien qu'inférieure à la culture se situe entre 60 et 80%.

- Actuellement, la détection du génome par RT-PCR supplante progressivement la technique par détection antigénique car sa sensibilité est bien supérieure à celle de la culture cellulaire. C'est une technique fiable et facile à mettre en œuvre.

- La sérologie est d'intérêt limitée pour le diagnostic clinique. Elle nécessite 2 prélèvements à 2 semaines d'intervalle. Elle peut toutefois s'avérer être utile pour déterminer l'immunité post-vaccinale.

Depuis quelques années, de nombreux tests de diagnostic rapide de la grippe (TDRG), fondés sur l'immunochromatographie, technique de détection antigénique, ont été mis au point et sont utilisés en France de façon restreinte par les réseaux de surveillance de la grippe (GROG) et quelques centaines de pédiatres, généralistes et urgentistes. Ils permettent une détection

rapide en moins de 15 minutes du virus grippal. Ils diffèrent par leur capacité à distinguer la souche virale. Certains sont capables de détecter les souches A et B et de faire la distinction entre les 2. D'autres sont capables de détecter les souches A et B mais ne peuvent pas faire la distinction entre les 2 types. Ces tests ont dans l'ensemble une spécificité élevée (>90%) mais une sensibilité estimée de basse à modérée (20 à70%) comparée aux autres tests diagnostiques. Ils ont été évalués en particulier chez les enfants, chez qui la sensibilité du test est plus élevée: plusieurs études ont montré l'intérêt de ces TDRG dans la prise en charge de la grippe chez les enfants [20]. L'utilisation du TDRG entraîne une réduction du nombre d'examens complémentaires et de prescription d'antibiotiques.

Actuellement, en pratique ambulatoire, l'utilisation de ces TDRG n'est pas aussi généralisée que l'utilisation du TDR de l'angine à streptocoque, à cause de son manque de sensibilité et également pour des raisons économiques.

5. Mortalité

Chaque année, la grippe touche entre 2 et 8 millions de personnes en France avec en moyenne 2000 décès par saison avec de grandes variations allant de 0 à 8600 décès par an [3]. Bien que les personnes âgées de plus de 65 ans représentent seulement 5 à 11% des cas de grippe, ce sont elles qui sont les premières victimes, puisque plus de 90% des décès surviennent dans cette tranche d'âge.

A l'échelle mondiale, d'après l'OMS, les épidémies annuelles de grippe sont responsables d'environ 3 à 5 millions de cas de maladies graves, et 250 000 à 500 000 décès dans le monde [21].

6. Impact socioéconomique

La grippe engendre un coût important, lié d'une part à la prise en charge médicale (consultations de médecine générale, traitements symptomatiques, antibiotiques, hospitalisations, arrêts de travail…) et d'autre part à la perte de productivité économique (absentéisme professionnel, altération des performances intellectuelles).

En France métropolitaine, sur la base des données historiques des épidémies grippales depuis 1984, le réseau « Sentinelles » estime, qu'entre 700 000 et 4,6 millions de personnes consultent pour syndrome grippal lors d'une épidémie de grippe [4]. Selon les épidémies, le "coût direct moyen" d'un cas de grippe traité exclusivement en ambulatoire a varié de 28 à 68

euros selon l'âge du patient et l'existence ou non d'une complication pouvant conduire à plusieurs actes de soins et à plusieurs ordonnances. Les cas les plus coûteux sont ceux qui concernent les personnes âgées de 65 ans et plus et celles présentant une grippe compliquée. A ce coût direct ambulatoire viennent s'ajouter les indemnités journalières, les pertes de production occasionnées par des arrêts de travail et les coûts directs liés aux hospitalisations. Avec en moyenne 4,8 jours d'arrêt de travail pour 70 % des adultes grippés ayant un emploi, les arrêts de travail représentent près de la moitié du coût global des épidémies de grippe. Ainsi, en coût global, l'épidémie de grippe de 1999-2000 a coûté, par exemple, en France près de 253 millions d'euros.

Compte de ces données virologiques, cliniques et épidémiologiques propres à la grippe, une prise en charge à la fois préventive et curative s'avère nécessaire pour faire face à ce fléau. La vaccination antigrippale reste à ce jour le moyen de prévention privilégié, à associer à des mesures physiques de « barrière ». Quant aux médicaments antiviraux spécifiques de la grippe, actifs sur les virus de type A et B, leur utilisation très controversée est proposée en thérapeutique complémentaire.

CHAPITRE N°2

LA GRIPPE, MALADIE A PREVENTION VACCINALE

I) Le vaccin antigrippal

1. Actualisation annuelle de sa composition

L'OMS a mis en place un « programme grippe » en 1952 pour l'étude des variations antigéniques et l'épidémiologie des virus grippaux à l'échelon international. Avec l'aide de son réseau international de surveillance de la grippe, l'OMS élabore chaque année la composition des nouveaux vaccins et en informe les autorités de santé des gouvernements [4]. Le vaccin contient toujours ainsi 3 souches de virus antigrippaux :

- 1 variant du sous-type A (H1N1)
- 1 variant du sous-type A (H3N2)
- 1 variant du type B

Il s'agit d'un vaccin à virus inactivés produits sur des œufs embryonnés de poule. La vaccination doit être réalisée au mieux en octobre ou novembre pour la population de l'hémisphère Nord. Elle peut être poursuivie jusqu'en décembre et au-delà suivant la durée de la saison grippale.

2. Indications

L'objectif de la vaccination est de protéger d'une part les personnes fragiles susceptibles de présenter des formes compliquées de la grippe, d'autre part le personnel de soins susceptible de transmettre le virus aux patients.

D'après le calendrier vaccinal 2009 actualisé chaque année par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France et éditées dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) [22], le vaccin grippal pour l'épidémie saisonnière de 2009-2010 est recommandé pour :

- les personnes âgées de 65 ans et plus
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes:

- affections bronchopulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose;
- cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves;
- néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs;
- drépanocytoses homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose;
- diabète insulinodépendant ou non insulinodépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime;
- déficits immunitaires cellulaires (chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être posée par l'équipe qui suit le patient);

- les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge
- les enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour le syndrome de Kawasaki compliqué et l'arthrite chronique juvénile)
- l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis: prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée
- les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque
- le personnel navigant sur des bateaux de croisière et des avions et le personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

La seule contre-indication est l'allergie à l'œuf ou à un des composants du vaccin.

3. Efficacité

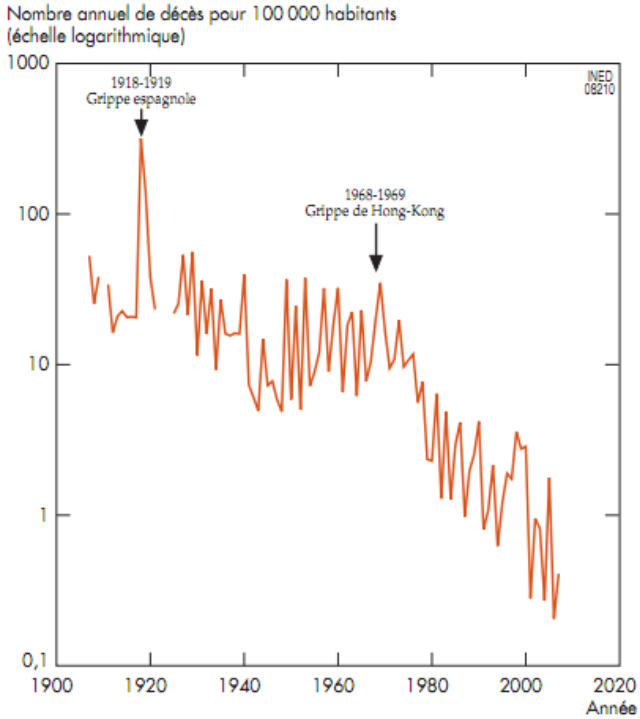
L'efficacité vaccinale dépend de l'âge du patient, du statut d'immunocompétence et du degré de concordance entre les souches vaccinales et la souche circulante.

Efficacité en temps réel

L'efficacité du vaccin actualisé chaque année ne peut pas être contrôlée avant le début de l'épidémie. Le réseau « Sentinelles » en France évalue chaque année depuis 2003 l'efficacité du vaccin antigrippal en temps réel [23], en examinant 2 types d'échantillons: un échantillon de personnes présentant des syndromes grippaux recensées par les médecins Sentinelles qui relèvent leur âge et leur statut vaccinal et un deuxième échantillon issu de la population générale pour estimer la couverture vaccinale. Ainsi, le vaccin de la saison 2008-2009 a eu une efficacité sur le terrain estimée à 57% pour les plus de 65 ans et à 76% pour les moins de 65 ans. Ces taux sont relativement stables par rapport aux années précédentes.

Baisse de la mortalité

La mortalité due à la grippe a fait une chute spectaculaire [24], sans pour autant que les épidémies disparaissent. En France, jusque dans les années 70, la grippe était responsable de 15 000 à 35 000 décès annuels. En 40 ans, ces chiffres ont considérablement diminué puisque le risque de décès a été divisé par 10 et en 2005, année de la dernière épidémie importante en France, le nombre de décès directs n'a guère dépassé le millier. Cette baisse impressionnante de la mortalité par grippe est la conséquence directe d'une politique de prévention adaptée, fondée sur la vaccination des sujets à risque.



Evolution du taux brut de mortalité par grippe en France depuis 1907

(Source: Statistique sanitaire de la France, INED, CépDC-Inserm [24])

Réduction de la morbidité

Le but de la vaccination antigrippale est également de protéger les sujets à risques des complications. En particulier chez les sujets âgés, la vaccination réduit le nombre d'hospitalisations pour grippe ou pneumonie. Une étude américaine rétrospective, conduite sur 10 épidémies de grippe successives de 1990 à 2000, auprès d'environ 715 000 personnes âgées de plus de 65 ans, a montré une réduction de 27% du risque d'hospitalisations pour grippe ou pneumonie dans la population vaccinée et une baisse de 48% du risque de décès dans cette même population [25].

Une étude néerlandaise conduite durant l'épidémie de grippe de 1999-2000, auprès de 75 000 personnes de moins de 65 ans et avec comorbidités, a mis en évidence, chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans vaccinés et à haut risque, une diminution de 51% des consultations chez le médecin généraliste pour otite moyenne aigue ou pour pneumonie et une diminution de 25% du risque d'exacerbations d'asthme [26].

II) Insuffisance de couverture vaccinale contre la grippe

1. Objectif non atteint

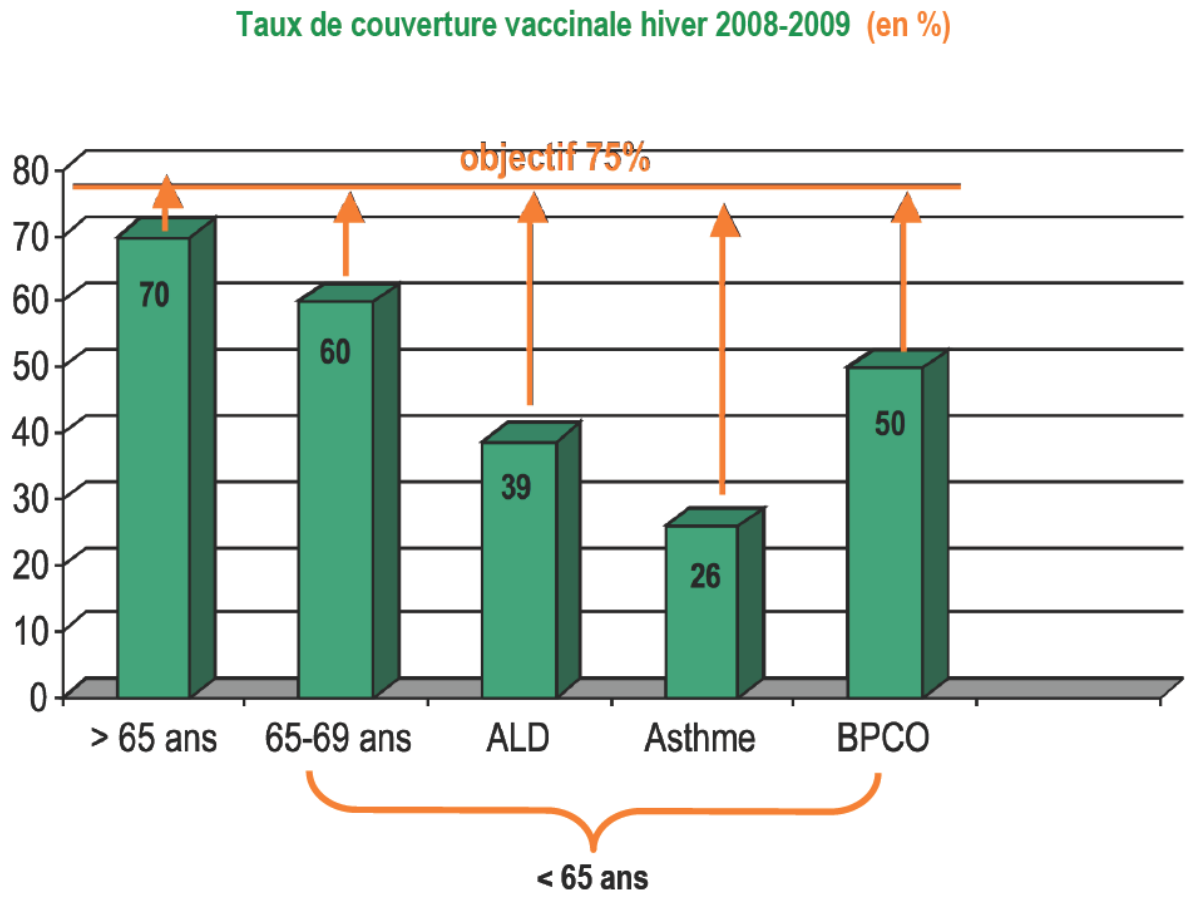
Malgré ce succès d'efficacité, la grippe reste une des premières causes de mortalité par maladie infectieuse en France. Une des raisons pouvant expliquer en partie ce constat est l'insuffisance de la couverture vaccinale de la population.

Les résultats d'une grande enquête annuelle menée par TNS Healthcare pour le Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe (GEIG) ont dressé l'état des lieux de la couverture vaccinale en France durant l'épidémie saisonnière de 2008-2009 [27].

L'objectif de couverture vaccinale des groupes à risque fixé par l'OMS et la loi de Santé Publique est de 75 % pour 2010. Or, la dernière enquête menée par TNS Healthcare pour le GEIG en février 2009 montre que le taux de couverture vaccinale des groupes à risque est de seulement 53%. Parmi ces groupes, les personnes de 65 ans et plus constituent la grande majorité des vaccinés avec un taux de couverture de 70%. Ce taux n'évolue cependant guère depuis 5 ans. Au sein de ce groupe, le taux de couverture vaccinale chute à 60% pour la catégorie d'âge 65-69 ans. L'enquête révèle également la persistance de certaines disparités notamment chez les personnes asthmatiques de moins de 65 ans qui n'ont été que 26% à se

faire vacciner (1 asthmatique sur 4 au lieu de 3 sur 4). Il en est de même pour les autres personnes souffrant d'une Affection Longue Durée (ALD) où le taux de couverture vaccinale des moins de 65 ans n'atteint que 39%.

Par ailleurs, le taux de couverture des professionnels de santé est insuffisant. Celui-ci stagne à 27%, alors que le vaccin leur est hautement recommandé non seulement pour se protéger eux-mêmes mais surtout pour limiter les risques de transmission aux patients.



Taux de couverture vaccinale en hiver 2008-2009 [27]

2. Problème d'adhésion de la population générale à la vaccination antigrippale

Une enquête menée en France, auprès d'un échantillon de 9800 personnes représentatif de la population de plus de 15 ans, sur une longue période de 2001 à 2006, a cherché à comprendre les motivations et les réticences de la population à la vaccination antigrippale [28].

Les motivations

La prise en charge du vaccin par la Sécurité Sociale reste la principale motivation à la vaccination. Cependant chaque année, beaucoup de personnes appartenant aux groupes à risque et recevant un bon de prise en charge ne se font pas vacciner. Le médecin connaissant le profil de ses patients à risque devrait donc facilement les identifier et encourager ces patients-là à utiliser leur bon de prise en charge.

Plus d'un tiers des personnes qui se font vacciner suivent les conseils de leur médecin. Il est réellement le personnage central dans l'identification des personnes à risque pour une vaccination contre la grippe saisonnière.

Il faut noter également que l'âge et considérer la grippe comme une maladie grave sont également des leviers prioritaires à la vaccination.

Les réticences

Chez les personnes n'ayant jamais été vaccinées, les raisons évoquées étaient les suivantes : se sentir trop jeune pour être vacciné, n'avoir jamais envisagé une vaccination auparavant, absence de recommandation du médecin de famille. Parmi les personnes ayant précédemment été vaccinées, les raisons de non-revaccination étaient l'oubli ou avoir eu un syndrome grippal malgré la vaccination. Une autre raison de non-revaccination a été relevée par l'enquête TNS Healthcare : il s'agit du recours à l'homéopathie.

3. Pratiques et perception de la vaccination antigrippale par les professionnels de santé

Comme le montrent les statistiques du GEIG, la couverture vaccinale contre la grippe des professionnels de santé est insuffisante. Elle est estimée à 27% lors de la saison 2008-2009. Il faut cependant noter des disparités au sein de ce groupe. Une enquête téléphonique menée par TNS Healthcare à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS) après la saison 2004-2005 a interrogé 1646 professionnels de santé [29]. 66% des médecins généralistes ont déclaré avoir été vaccinés contre 31% des infirmières, 38% des personnels soignants des maisons de retraite et 29% pour le personnel des services d'urgence.

Les raisons avancées à cette non-vaccination sont dans cette enquête : l'âge et un sentiment d'immunité sont les principales causes du refus de la vaccination antigrippale. Les plus jeunes sont moins portés à se faire vacciner, car ils semblent croire en leur immunité naturelle ou en leur santé. Plus d'un tiers des médecins et des infirmières invoquent la négligence ou la

crainte des effets secondaires. Pour ceux qui se vaccinent, la protection personnelle est l'argument le plus fort. La deuxième raison est la protection des malades.

Face à cette insuffisance de couverture vaccinale, d'autres moyens de prévention non vaccinale sont mis en œuvre pour enrayer la propagation du virus grippal : ce sont d'une part les mesures physiques dites « barrière» et d'autre part les antiviraux proposés en complément.

III) Les autres moyens non-pharmaceutiques de prévention

1. Les mesures « barrière »

Les mesures « barrière » constituent un élément majeur dans la propagation des viroses en général. Les deux principaux modes de transmission du virus grippal sont la voie aérienne à l'occasion de toux ou d'éternuement et le contact avec des mains ou des surfaces (vêtements, mobiliers, objets…) souillées de virus.

Une revue Cochrane, publiée en 2010, reprenant les résultats de 60 études de 1981 à 2007 portants sur l'efficacité des mesures physiques [30], a conclu que pour réduire la transmission d'un virus respiratoire, il faut :

- se laver les mains fréquemment, au savon ou avec une solution hydro-alcoolique. Aucune étude n'a montré la supériorité des solutions hydro-alcooliques.
- porter des gants, un masque et une blouse par l'entourage du malade
- isoler les malades

Une étude américaine randomisée, réalisée auprès de 1437 étudiants vivant au campus, a évalué l'efficacité du port de masque et du lavage de mains au cours de la saison de grippe 2006-2007 [31]. 3 groupes ont été étudiés pendant 6 semaines : un groupe « port de masque et lavage de mains », un groupe « port de masque seul » et un groupe contrôle. Les masques utilisés étaient des masques médicaux standards et le lavage de mains s'effectuait avec une solution hydro-alcoolique. Une réduction significative du risque de maladie grippale a été observée dans le groupe « port de masque et lavage de mains » par rapport au groupe contrôle (35 % contre 51%). En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes interventions.

Une autre étude randomisée conduite à Hong-Kong dans des maisons de retraite a mis en évidence que le lavage de mains avec ou sans port de masque pouvait réduire de façon significative la transmission du virus grippal [32].

C'est ainsi que les campagnes de prévention contre les maladies virales respiratoires recommandent, à travers de multiples supports de communication (télévision, radio…) :

- un lavage de mains au savon ou avec des solutions hydro-alcooliques : soigneux et répété dans la journée par le malade et son entourage ;
- se couvrir la bouche et le nez chaque fois qu'on tousse ou éternue, utilisation d'un mouchoir jetable à usage unique pour tousser, éternuer, cracher ou se moucher et à jeter directement à la poubelle ;
- un nettoyage des objets utilisés par le malade ainsi que les surfaces de contact ;
- un port de masque : pour limiter la contamination à la fois de l'entourage et de l'environnement du malade, à changer toutes les 4 heures ou s'il est mouillé.

Le masque anti-projections dit « masque chirurgical » est destiné au malade pour ne pas transmettre le virus, tandis que le masque de protection respiratoire individuelle de type FFP2 (*Filtering Face-piece Particles*) destiné à l'entourage du malade permet de ne pas se contaminer. Le port de masque de type FFP2 est recommandé pour le personnel de soins lors des périodes de transmission interhumaine et de pandémie et pour les personnes à risque majeur d'exposition.



Affiche de la campagne de prévention

(Source: ministère de la santé et des solidarités et INPES)

2. Perception et pratiques de ces mesures par la population générale

L'enquête «Nicolle» [33], menée en 2006 en France par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), a testé auprès de 4112 personnes leurs connaissances, attitudes, croyances et comportements face au risque infectieux. Conformément au mode de transmission de la grippe, la plupart des sujets interrogés (62,1 %) savent qu'une personne infectée par la grippe est contagieuse « *dès le début, même si elle n'a pas encore de symptômes* ». Les comportements individuels de prévention que les répondants déclarent adopter afin de protéger les autres, quand ils sont eux-mêmes grippés, sont variables selon les mises en situation concrètes. Les pratiques liées à l'hygiène arrivent largement en tête de classement: ainsi, plus de la moitié des personnes interrogées (57,9 %) affirment adopter des mesures liées à l'hygiène corporelle (bonne hygiène corporelle ou lavage des mains). Si les trois quarts (77,6 %) déclarent systématiquement «*s'abstenir d'embrasser un bébé quand ils sont enrhumé* », un tiers des répondants (34,7 %) affirme systématiquement «*rester chez eux quand ils sont grippés*», 20,6 % «*évitent systématiquement les lieux publics*» et 15,8 % «*évitent systématiquement de prendre les transports en commun*».

Des questions étaient posées, par ailleurs, sur l'acceptabilité du port du masque dans l'espace privé et l'espace public. Il apparaît que le port du masque pour se protéger de la grippe est une pratique qui suscite de nombreuses réticences. Seulement 17,3 % et 12,7 % des personnes seraient « tout à fait » d'accord pour le porter respectivement chez elles et à l'extérieur.

3. Application de ces mesures par les médecins généralistes

La même enquête a interrogé 1285 médecins généralistes sur les mesures de prévention appliquées dans leur cabinet pour lutter de façon globale contre la transmission des maladies infectieuses. Il s'agit essentiellement du lavage des mains pour 77,6% d'entre eux et la désinfection des instruments et des locaux pour près de 50% d'entre eux. Les mesures complémentaires mises en place en situation d'épidémie de grippe saisonnière ou de gastro-entérite sont la mise en place de salles d'attente distinctes ou de plages horaires distinctes pour seulement 9,6% d'entre eux. Le port de masque pendant ces épidémies n'est retrouvé que chez 6,4% des médecins.

CHAPITRE N°3

LES ANTIVIRAUX CONTRE LA GRIPPE

La vaccination antigrippale ainsi que les autres mesures physiques visant à limiter la propagation du virus représentent le premier bouclier de lutte contre une épidémie ou une pandémie de grippe. Cependant, la compliance à ces dispositions, de la population générale et des professionnels soignants, n'est pas totale. Il est donc légitime de proposer une alternative : les médicaments antiviraux spécifiques de la grippe, les inhibiteurs de la neuraminidase.

Ces médicaments ont été développés depuis une dizaine d'années en complément de la vaccination pour proposer un traitement curatif et prophylactique aux sujets non vaccinés et dans le cas où la souche vaccinale ne correspond pas à la souche circulante. Ces molécules ont également pour objectif de traiter les formes compliquées de la grippe. En situation de pandémie, il se peut qu'on ne dispose pas de vaccin efficace et outre les mesures générales cherchant à diminuer la diffusion du virus, les traitements antiviraux peuvent s'avérer être une arme de substitution.

I) Trois classes d'antiviraux

Trois classes d'antiviraux spécifiques de la grippe ont été utilisées pour la prise en charge de formes cliniques simples ou graves de la grippe : les amantadanes (*Amantadine* et *Rimantadine*), la *Ribavirine* et les inhibiteurs de la neuraminidase (*Zanamivir, Oseltamivir*)

1. La Ribavirine

C'est un analogue nucléosidique de la guanosine, à large spectre antiviral. Elle présente une action antivirale in vitro contre de nombreux virus à ADN et à ARN comme les herpès virus, les adénovirus, les paramyxovirus, les orthomyxovirus, les rétrovirus.

Cependant son utilisation se limite essentiellement au traitement de l'hépatite C chronique et plus rarement du virus syncitial respiratoire (VRS). La *ribavirine* inhalée ou par voie intra-veineuse est disponible en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en particulier dans les cas graves d'infection à VRS [34].

2. Les adamantanes

Elaborées au cours des années 1960 comme médicaments antiparkinsoniens, elles regroupent 2 molécules: l'*amantadine* et la *rimantadine*. Inhibiteurs de la protéine M2, ces médicaments empêchent l'entrée du virus dans la cellule. Seule l'*amantadine* (Mantadix®) est actuellement disponible en France. Mais du fait de leur action exclusive sur les souches de type A et de l'émergence de souches résistantes depuis la saison 2003-2004, ces médicaments ne sont pas recommandés dans le traitement et la prévention de la grippe A [35].

3. Les inhibiteurs de la neuraminidase

Développés à partir des années 1970, les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) sont aujourd'hui les antiviraux de choix. Il existe 2 molécules : le *zanamivir* (Relenza®), autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en 1999 et l'*oseltamivir* (Tamiflu®), AMM accordée par l'European Medicines Agency (EMEA) en 2002.

II) Propriétés pharmacologiques des INA

Avant de discuter de l'intérêt des INA en pratique clinique, je me suis intéressée au mécanisme d'action et à la pharmacocinétique de ces médicaments, ainsi qu'à leur posologie usuelle recommandée par l'AMM.

1. Pharmacodynamie

La neuraminidase (NA) des virus influenza de type A et B est une glycoprotéine de surface choisie comme cible antivirale, en raison de son rôle majeur dans la propagation des virus. La NA a en effet trois actions importantes [36]:

- Elle facilite la pénétration du virus à travers les mucines, sécrétions du tractus respiratoire supérieure.
- Elle hydrolyse la liaison entre le virion, particule virale nouvellement formée, et la cellule infectée et permet ainsi la libération du virion pour envahir de nouvelles cellules.
- Elle empêche l'agrégation des virions, maximisant leurs chances d'infecter de nouvelles cellules

Le métabolite actif de l'*oseltamivir* et du *zanamivir* est un inhibiteur sélectif des NA des souches A et B. In vitro, en présence d'INA, le virion reste lié à la membrane de la cellule infectée ce qui inhibe la dissémination virale. In vivo, les études précliniques chez l'animal ont montré une inhibition de la réplication du virus et de son pouvoir pathogène.

2. Pharmacocinétique

L'*oseltamivir* [37] est administré par voie orale sous forme de gélule ou de suspension buvable. Il est rapidement absorbé par le tractus digestif et est largement métabolisé par le foie en métabolite actif, le carboxylate d'*oseltamivir*. Sa biodisponibilité est estimée à au moins 75%. L'élimination se fait par les voies urinaires. La demi-vie d'élimination plasmatique du carboxylate d'*oseltamivir* est de 6 à 10 heures. Chez les sujets à risque (insuffisants hépatiques, sujets âgés, enfants de plus d'un an), les paramètres pharmacocinétiques de l'*oseltamivir* ont pu être étudiés et sont similaires à ceux de l'adulte sain. Chez les insuffisants rénaux et les enfants, une adaptation posologique est nécessaire en fonction respectivement de la clairance de la créatinine et du poids. En revanche, il n'y a actuellement aucune donnée disponible chez les nourrissons âgés de moins d'un mois.

Le *zanamivir* [38] est administré sous forme inhalée grâce à un diskhaler. Après inhalation orale, le produit se dépose de manière importante à des concentrations élevées, dans l'ensemble des voies respiratoires, site de l'infection grippale. 10 à 20% du produit sont absorbés par voie générale. Par conséquent, il n'existe pas d'exposition systémique significative. En revanche, il se dépose principalement dans l'oropharynx (78% en moyenne) et au niveau pulmonaire (entre 8 et 21%). L'élimination se fait par voie rénale. La demi-vie plasmatique du métabolite actif est entre 2,5 et 5 heures. Les paramètres pharmacocinétiques chez l'adulte décrits ci-dessus et chez les sujets à risque (insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, sujets âgés et enfants de 6 à 12 ans) sont similaires.

3. Posologies usuelles selon l'AMM

- *Oseltamivi*r [37]: 75 mg, deux fois par jour, pendant 5 jours, pour le traitement curatif et 1 fois par jour, pendant 10 jours, pour le traitement prophylactique post-exposition, chez les adultes et les adolescents de plus de 13 ans. Pour les enfants entre 1 et 12 ans, la posologie est fonction du poids.

- *Zanamivir* [38] : 2 inhalations de 5 mg, deux fois par jour, pendant 5 jours pour le traitement curatif chez les adultes et enfants de plus de 5 ans et une fois par jour pendant 10 jours en prophylaxie post-exposition.

III) Efficacité des INA en période de grippe saisonnière

Afin de mieux comprendre la polémique autour de l'intérêt de l'utilisation des INA dans la prise en charge de la grippe A(H1N1)2009, j'ai effectué une revue des données de la littérature sur les différents essais cliniques, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces médicaments prescrits en traitement curatif ou prophylactique dans le cadre d'épidémies de grippe saisonnière.

1. Efficacité en traitement curatif

Action sur le portage viral

En moyenne, l'excrétion virale naturelle débute 24 heures avant le début des symptômes et dure jusqu'à 5 jours après. Un essai randomisé réalisé en 1997 a quantifié et mesuré la durée de l'excrétion virale chez 117 adultes sains âgés entre 18 et 40 ans, après inoculation intra-nasale d'une souche virale de type A [39].

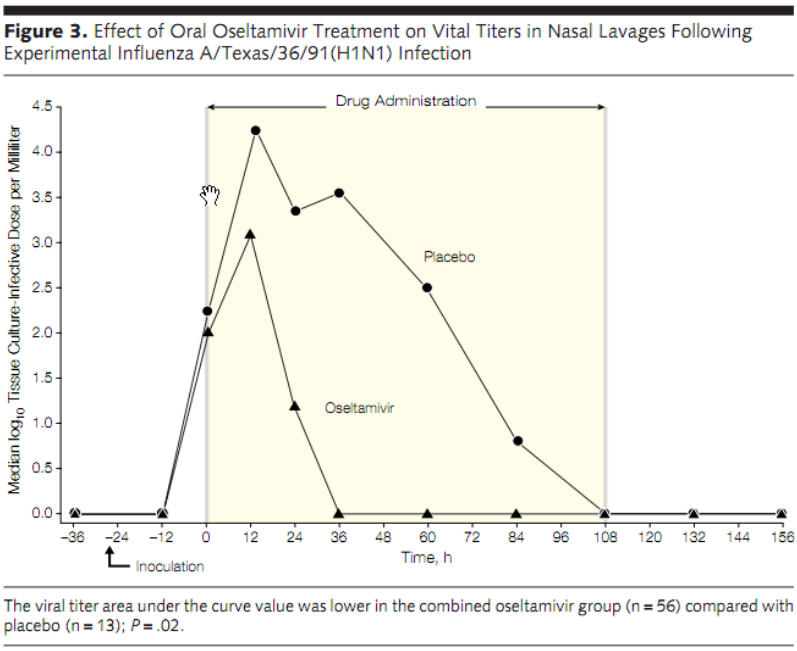


Figure 3. Effect of Oral Oseltamivir Treatment on Vital Titers in Nasal Lavages Following Experimental Influenza A/Texas/36/91(H1N1) Infection

The viral titer area under the curve value was lower in the combined oseltamivir group (n = 56) compared with placebo (n = 13); $P = .02$.

Effets de l'oseltamivir sur les titres viraux de prélèvements nasaux à l'occasion d'une grippe A expérimentale [39]

Le groupe traité par *oseltamivir*, moins de 26 heures après l'inoculation, a vu son excrétion virale diminuée en quantité (réduction de 2,1 et 3,5 log 10 respectivement 24 heures et 36 heures après le début des symptômes) et en durée (durée médiane de 58 heures dans le groupe traité contre 107 heures dans le groupe placebo) par rapport au groupe placebo.

Un autre essai clinique réalisé durant la saison de grippe 1994-1995 a mis en évidence une réduction significative des titres viraux dans les lavages de nez chez les patients traités par *zanamivir* par rapport aux patients sous placebo (p=0,05) [40].

L'essai BIVIR réalisé en France lors de l'épidémie de grippe saisonnière de 2008-2009 [41] a évalué l'efficacité de l'association *oseltamivir+zanamivir* par rapport à chacune des monothérapies associées à un placebo. L'analyse chez les patients infectés par la grippe saisonnière H3N2 a montré que cette combinaison de 2 INA est moins efficace que la monothérapie avec *oseltamivir* seul tant sur le plan virologique que clinique. En revanche, l'efficacité virologique de la bithérapie est meilleure que celle du *zanamivir* seul sans différence sur le plan clinique.

Action sur la durée et l'intensité des symptômes

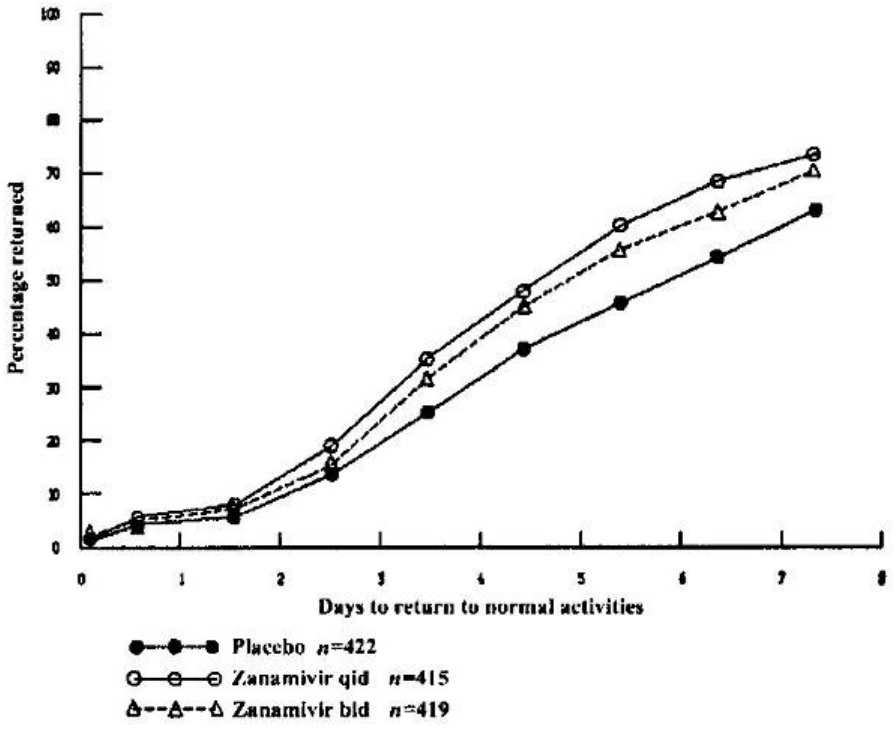
- Chez les adultes sains :

L'efficacité des INA a été le plus souvent évaluée chez des adultes sans facteur de risque. Il a été observé essentiellement une amélioration des signes cliniques, c'est-à-dire une réduction de la sévérité et de la durée des symptômes de la grippe.

Un essai clinique randomisé réalisé en 1998 a étudié l'efficacité de l'*oseltamivir* à 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours chez des adultes sains non vaccinés contre la grippe et présentant un syndrome grippal depuis moins de 36 heures. Le critère principal était la durée médiane des symptômes, défini de la façon suivante : temps nécessaire pour que l'ensemble des symptômes disparaissent au moins à 50% voire plus. Une première analyse a été faite chez les patients infectés par la grippe A ou B confirmée par diagnostic microbiologique, ce qui représentait près de 60% de l'ensemble des patients. La durée médiane des symptômes était réduite de plus de 30% : 2,9 jours dans le groupe *oseltamivir*, contre 4,3 jours dans le groupe placebo (p=0,006) [42]. La sévérité des symptômes dans le groupe *oseltamivir* était également réduite par rapport au groupe placebo avec une réduction de 38% (p<0.001). Les sujets traités par *oseltamivir* signalaient aussi un retour plus rapide (24 à 46 heures) à une activité normale, que les sujets sous placebo. Une seconde analyse a été réalisée en intention de traiter (ITT) c'est-à-dire en considérant l'ensemble des patients de l'étude présentant un syndrome grippal

qu'ils soient positifs ou non pour le virus de la grippe. Une réduction significative de la durée médiane de symptômes de l'ordre de 21 % et de la sévérité des symptômes de l'ordre de 23% a alors été obtenue dans le groupe *oseltamivir* par rapport au groupe placebo (respectivement p=0,004 et p<0,001).

Un essai randomisé réalisé selon le même schéma a évalué l'efficacité du *zanamivir* durant la saison de grippe 1995-1996. Dans la population infectée par la grippe (soit 57% de la population globale de l'étude), une diminution non significative de la durée médiane des symptômes de 1,5 jour a été retrouvée chez les patients traités par 5 jours de *zanamivir* à la posologie usuelle et débuté dans les 48 premières heures après le début des symptômes, par rapport au groupe placebo (p=0,11). En revanche, une réduction significative de la sévérité des symptômes, surtout dans les 5 premiers jours, a été mise en évidence dans le groupe *zanamivir* (p=0,006) [43]. Paradoxalement, si on analyse l'ensemble de la population de l'étude en ITT, le traitement par *zanamivir* permet une réduction significative de 1 jour de la durée médiane de la maladie par rapport au placebo (6 vs 7, p=0,012). De même, le retour à une activité normale était aussi plus rapide dans le groupe traité par *zanamivir* que dans le groupe placebo : après 5,5 jours d'évolution, près de 60% des personnes sous *zanamivir* avaient retrouvé une activité normale contre 45% dans le groupe placebo (p=0,005).



Effets du zanamivir pour retrouver une activité normale [43]

La méta-analyse de Jefferson et al [44], membres de la collaboration *Cochrane* spécialisée dans les revues systématiques, a été publiée en 2009 dans le *British Medical Journal* (BMJ) et a été très largement citée au moment de la polémique autour de l'utilisation des INA pendant la grippe A(H1N1)2009. Elle a étudié et sélectionné tous les essais cliniques jugés de qualité et évaluant l'efficacité et la tolérance de ces 2 molécules dans la prise en charge de la grippe chez des sujets sains âgés de 14 à 60 ans. Elle conclut ainsi que :

- l'*oseltamivir* et le *zanamivir* sont efficaces pour réduire la durée des symptômes des « *influenza-like illness* » c'est-à-dire les syndromes grippaux, à condition d'être introduits dans les 48 premières heures. Chez les patients ayant une symptomatologie frustre au départ et qui attendent plus de 48 heures avant de consulter, le traitement par INA a donc peu ou pas d'intérêt.

- Ce bénéfice clinique reste cependant modeste, puisqu'il s'agit d'une réduction d'un jour seulement. L'utilisation des INA peut se discuter en fonction de la sévérité des symptômes : chez les patients hospitalisés par exemple qui, au cours de leur hospitalisation, sont infectés par la grippe, un traitement par *oseltamivir* ou *zanamivir* semble raisonnable et éthiquement incontournable, même si aucune donné de la littérature n'est disponible à ce sujet.

- Enfin, l'auteur nous met en garde par rapport à la pertinence de ces résultats. Il est essentiel de comprendre la différence entre efficacité et efficience dans les essais cliniques thérapeutiques. L'efficacité correspond à la réponse du traitement à une réelle infection de grippe. L'efficience correspond à la réponse du traitement en pratique courante c'est-à-dire la réponse du traitement aux « *influenza-like illness* », lorsque en pratique ambulatoire, le médecin ne peut pas faire la distinction clinique entre une vraie grippe et une autre infection respiratoire causée par un autre germe insensible aux INA. L'efficience correspond à l'analyse en ITT. Ainsi dans cette revue, les résultats des essais, donnés en ITT, sont à interpréter avec prudence. En effet, du fait de la proportion importante de grippe virologiquement prouvée dans ces différents essais allant de 55 à 80% des cas, l'efficience des INA a donc dû être surestimée. La surveillance de la grippe en période épidémique aux Etats-Unis par exemple [45] rapporte que la proportion habituelle de patients présentant un syndrome grippal positif à un virus de grippe atteint 25 à 35 % au moment de la circulation épidémique de la grippe, et est d'environ 15 % sur l'ensemble de la saison hivernale. Une telle différence dans la proportion de positifs ne s'explique pas autrement que par un processus de "présélection" des sujets dans ces essais, qui ne reflète pas la vie réelle. En tenant compte de ces chiffres et en

considérant que seuls les virus de la grippe sont sensibles à ces médicaments, il apparaît difficile en pratique quotidienne de devoir traiter par un INA tous les syndromes grippaux dus à d'autres virus respiratoires que le virus de la grippe pour effectivement traiter les 25 à 35 % de cas de grippe avérés. Il faudrait identifier des critères cliniques précoces plus spécifiques de la grippe et développer des tests de diagnostic rapides pour permettre la distinction entre la grippe et les syndromes grippaux collatéraux quand la question d'un traitement par INA se pose.

- Chez les enfants :

Dans l'étude de Whitley réalisé chez des enfants âgés entre 1 et 12 ans et infectés par la grippe confirmée biologiquement durant la saison grippale de 2001 [46], le traitement par *oseltamivir* débuté dans les 48 heures après le début de la maladie entraînait une diminution significative de la durée médiane de la maladie de 36 heures ($p<0,0001$) ainsi qu'une réduction significative de la sévérité des symptômes de 29% par rapport au groupe placebo ($p= 0,0019$).

La méta-analyse de Shun-Shin parue en 2009 dans le BMJ [47] a recensé tous les essais randomisés évaluant l'efficacité du traitement par *oseltamivir* et *zanamivir* chez les enfants infectés par la grippe saisonnière : au total, 2 essais pour *oseltamivir* et 2 essais pour *zanamivir*. Un seul de ces essais avait inclut des enfants asthmatiques, les autres n'avaient inclus que des enfants sains. Ces essais montrent une résolution plus rapide des symptômes et de la maladie en générale avec un retour plus rapide à l'école de 0,5 à 1,5 jours. Mais ces résultats ne sont pas tous significatifs. De la même façon que chez les adultes, cette revue de littérature conclut donc à un bénéfice limité de l'utilisation des INA dans le traitement de la grippe chez les enfants.

- Chez les sujets à risque :

L'étude de Monto [43] a analysé un sous-groupe de 158 patients à risque avec 59% de pathologies respiratoires dont la plus commune était l'asthme, 30% de pathologies cardiovasculaires, 11% de pathologies endocrines et 24% de plus de 65 ans. Dans ce sous-groupe, près de 60% étaient infectés par la grippe confirmée virologiquement. Le traitement par *zanamivir* a réduit de manière significative la durée des symptômes de 2,75 jours par rapport au groupe placebo ($p=0,016$). En intention de traiter, cette réduction devient non significative (1,5 jour de moins, $p=0,14$).

La méta-analyse de Burch publiée dans le *Lancet* en 2009, comme la revue de Jefferson, a été très souvent avancée pour argumenter l'opposition de certains experts médicaux à l'utilisation systématique des INA pendant la grippe A(H1N1)2009. Mais dans cette indication, la revue de Burch [48] conclut que même si l'efficacité des INA sur la durée et la sévérité des symptômes entre les adultes sains et les sujets à risque (sujets de plus de 65 ans, sujets avec comorbidités) est similaire, l'utilisation de ces médicaments chez ces sujets s'avère raisonnable afin de diminuer le risque de complications.

Effet sur la prévention des complications

Le rapport de travail du Haut Conseil de Santé publique (HCSP) sur les antiviraux publié en mars 2011 [49] affirme que les données disponibles dans la littérature, avant la pandémie de 2009, sur l'efficacité des INA contre les complications liées à la grippe sont rares, contradictoires et biaisées. Le rapport MMWR des *Centers for Disease Control and Prevention* de janvier 2011 [50] estime également que les données de la littérature à ce sujet sont limitées.

Le rapport du HCSP reprend les arguments de la collaboration Cochrane qui, en 2006 [51], a rapporté les effets bénéfiques de l'*oseltamivir* sur la prévention des complications liées à la grippe, en s'appuyant principalement sur une méta-analyse : la méta-analyse de Kaiser publiée dans les *Archives of Internal Medicine* en 2003 [52]. Kaiser avait montré que le risque de pneumonie chez les sujets infectés par la grippe et traités par *oseltamivir* était diminué d'environ 50% par rapport au groupe placebo et de 34% pour les patients à risque ($p<0,05$ dans les 2 comparaisons). Le risque d'hospitalisation pour l'ensemble des patients infectés par la grippe et traités par *oseltamivir* était également réduite de près de 60% par rapport au groupe placebo ($p=0,02$). Or cette méta-analyse a, en réalité, analysé les résultats de 10 essais soutenus par l'industrie pharmaceutique dont seulement 2 d'entre eux ont été publiés. La revue Cochrane réactualisée en 2009 par Jefferson et al. [44] a donc pris en compte cette information et , après ré-analyse, a conclu à un manque de données prouvant l'efficacité de l'*oseltamivir* dans la prévention des complications, dans la réduction de l'utilisation d'antibiotiques et dans la réduction du nombre d'hospitalisations.

La réalisation de nouveaux essais pour évaluer cet effet des INA est donc nécessaire pour mieux répondre à cette question. Je développerai plus loin les études observationnelles issues de la grippe A(H1N1)2009, qui apportent de nouvelles informations en faveur d'une certaine

efficacité des INA dans la prévention des complications liées à la grippe, en particulier des pneumopathies.

Chez les enfants, l'essai de Whitley [46] a montré une réduction significative de 44% du risque relatif des otites moyennes aigues chez les enfants infectés par la grippe et traités par *oseltamivir* par rapport au groupe placebo ($p<0,0001$). Cependant, la méta-analyse de Shun Shin conclut que l'utilisation des INA n'a pas permis de réduire de manière significative l'usage d'antibiotiques ni de réduire les exacerbations d'asthme et que leur impact sur l'incidence de complications n'a pas pu être démontré [47]. Il faut noter, par ailleurs, qu'aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins d'un an.

Efficacité dans les cas graves

Une étude observationnelle et prospective réalisée au Canada [53] a évalué les conséquences cliniques de 327 adultes hospitalisés pour une grippe avérée durant 2 saisons successives. La moyenne d'âge de ces patients était de 77 ans et 71% d'entre eux avaient reçu le traitement par *oseltamivir* au-delà des 48 premières heures après le début des symptômes. En analyse multi-variée, le traitement par *oseltamivir* était significativement associé à une réduction du risque de décès dans les 15 premiers jours d'hospitalisation (OR=0,2, IC 95% [0,1 – 0,8]). D'autres études observationnelles ont montré un certain bénéfice du traitement par un INA chez les sujets présentant des formes graves de grippe en termes de mortalité et durée d'hospitalisation, même si le traitement est débuté au-delà de 48 heures [36]. Nous verrons également que les données issues de l'expérience de la grippe A(H1N1)2009 sont également en faveur d'une amélioration du taux de survie chez ces patients traités par l'*oseltamivir*.

2. Efficacité en traitement préventif

Prophylaxie pré-exposition en période épidémique

Le critère principal d'évaluation utilisé dans un essai de Monto [54] pour évaluer l'efficacité de la prophylaxie du *zanamivir* chez des adultes sains en période épidémique est la proportion de sujets développant une grippe symptomatique documentée au laboratoire. L'incidence de grippe symptomatique documentée était de 6% dans le groupe placebo contre 2% dans le groupe *zanamivir* (durée de la prophylaxie: 4 semaines à 10mg par jour). La réduction de l'incidence de grippe symptomatique prouvée était donc estimée à 67% (IC 95% : 39-83).

Dans une analyse regroupant 2 essais randomisés réalisés en période épidémique chez des adultes sains non vaccinés [55], la réduction de l'incidence de grippe symptomatique et

confirmée chez les sujets traités par 6 semaines d'*oseltamivir* à 75mg ou à double dose était estimée à 74% (IC 95% : 53-88%).

De même, des études ont montré l'efficacité de l'utilisation des INA dans la prévention de la grippe chez les sujets âgés institutionnalisés. Ainsi, l'essai randomisé de Peters [56] a évalué l'efficacité en terme de nombre de cas de grippe avérée chez des sujets institutionnalisés et en moyenne âgés de 81 ans, pour la plupart vaccinés contre la grippe (>80%). La prophylaxie par un traitement prolongé de 6 semaines par *oseltamivir* a entraîné une réduction de 92% de l'incidence de cas de grippe avérée par rapport au groupe placebo (placebo : 12/272 (4,4%), *oseltamivir*: 1/276 (0,4%), P=0,002).

La méta-analyse de Khazeni [57] publiée dans les *Annals of Internal Medicine* en août 2009, revue systématique de 7 essais randomisés, dont les 3 cités précédemment, a synthétisé les résultats de ces essais évaluant l'efficacité des INA en prophylaxie prolongée en plein pic épidémique de grippe saisonnière chez des adultes sains et à risque. L'auteur a conclu que la prophylaxie prolongée par *oseltamivir* ou *zanamivir* était efficace pour prévenir les formes symptomatiques de grippe et non les formes asymptomatiques, sans différence significative entre *oseltamivir* et *zanamivir*, mais au prix d'une majoration considérable des effets secondaires dus en particulier à l'*oseltamivir* (nausées et vomissements). Il souligne également le manque de données dans les populations à haut risque les plus susceptibles de recevoir cette prophylaxie : « *Safety and efficacity in several subpopulations that might receive extended-duration influenza chemoprophylaxis are unknown* ».

Prophylaxie post-exposition

Un essai randomisé réalisé au sein de plusieurs foyers familiaux [58] a évalué l'efficacité d'une prophylaxie post-exposition autour d'un cas index par du *zanamivir*. Chaque membre d'une famille au sein de laquelle se trouvait un cas suspecté de grippe était traité de façon préventive soit par du *zanamivir* soit par un placebo pendant 10 jours. La dose du *zanamivir* était de 2 inhalations 2 fois par jour. Le critère de jugement principal retenu était la proportion de familles dans lesquelles était apparu au moins un cas de grippe symptomatique et virologiquement prouvée parmi les sujets contacts. La proportion de familles avec au moins un cas de grippe autour d'un cas index avec grippe confirmée (48% des cas index) est significativement inférieure dans le groupe *zanamivir* que dans le groupe placebo (28,7% vs 7,7%, p<0,001). En intention de traiter, c'est-à-dire en considérant tous les foyers de cas index avec grippe confirmée ou non, cette différence significative persiste.

Dans une étude chez des sujets sains (dont 12,6% vaccinés) en contact avec un sujet présentant une grippe symptomatique [59], l'*oseltamivir* à 75 mg une fois par jour a été débuté dans les 2 jours suivant l'apparition des symptômes chez le cas index et poursuivi pendant 7 jours. La grippe a été confirmée chez 43% des cas index ce qui est très important. Une réduction de l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée de 89% a été observée (IC 95% : 67-97%).

La méta-analyse de Jefferson a ré-analysé ces essais avec 2 autres essais (au total 2 pour *oseltamivir* et 2 pour *zanamivir*) et conclut que les INA réduisent le risque de développer une grippe chez les sujets après contact avec un cas de grippe confirmée mais l'analyse en ITT de ces résultats n'est pas en faveur d'une efficacité.

En revanche, d'autres travaux ont montré qu'en cas d'épidémie dans des institutions pour personnes fragiles, le traitement prophylactique, en complément des mesures « barrière » et de la vaccination, permet de bloquer la diffusion de l'infection et de protéger ces personnes [60].

IV) Tolérance des INA

La tolérance des INA est globalement bonne mais ils provoquent un certain nombre d'effets indésirables, notamment digestifs avec l'*oseltamivir*. Les effets indésirables sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), émis et réactualisé par l'AFSSAPS et l'EMEA.

1. Oseltamivir

Effets indésirables retenus par l'EMEA

- Les principaux effets indésirables notifiés dans le RCP de l'*oseltamivir* de 2005 puis réactualisé en 2009 [37] chez le sujet âgé, l'adulte et l'adolescent sont:

- troubles gastro-intestinaux très fréquents: nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales.

- troubles cutanés peu fréquents : dermites, rash, eczéma.

- troubles respiratoires fréquents : bronchite, infections des voies respiratoires supérieures.

-troubles neurologiques : céphalées très fréquentes, vertiges fréquents, insomnie, hallucinations et convulsions peu fréquentes.

- réactions d'hypersensibilité : urticaire, des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes ainsi que de très rares cas de réactions cutanées sévères dont le syndrome de Stevens–Johnson et l'érythème polymorphe.

- atteintes hépatiques : très rares cas de perturbations de la fonction hépatique incluant hépatite et élévation des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal.

- Chez les enfants âgés de plus d'un an avec ou sans asthme :

Les effets indésirables les plus fréquents sont les vomissements. Les autres événements les plus fréquemment rapportés sont des douleurs abdominales, épistaxis, troubles auriculaires et conjonctivites. Les autres effets indésirables moins fréquents sont : diarrhée, nausées, otite moyenne, sinusite, pneumonie, bronchite, asthme (dont les aggravations), troubles tympaniques, dermatites, lymphadénopathie.

- Chez les nourrissons de moins d'un an:

Dans le RCP réactualisé en 2009, l'indication de l'*oseltamivir* est élargie aux nourrissons de moins d'un an. Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'*oseltamivir* administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives, de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

- Chez les patients sévères :

Aucune information n'est disponible concernant la tolérance d'*oseltamivir* chez les patients présentant un état clinique suffisamment sévère ou instable pour nécessiter une hospitalisation.

- Chez la femme enceinte :

Dans le RCP réactualisé en octobre 2009, il est précisé que bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de l'*oseltamivir* chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données conjointement avec les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou foetal et/ou le développement post-natal.

Des informations très limitées sont disponibles concernant les enfants allaités par des mères recevant de l'*oseltamivir* et concernant l'excrétion de l'*oseltamivir* dans le lait humain. Des données limitées ont montré que l'*oseltamivir* et le métabolite actif étaient détectés dans le lait humain, mais cependant à de faibles concentrations qui conduiraient à une dose infra-thérapeutique chez le nourrisson.

Effets indésirables graves

En France, les cas notifiés au système national de pharmacovigilance sont principalement des effets indésirables bénins digestifs ou cutanés. Quelques effets plus graves ont été rapportés en particulier des troubles neuropsychiatriques mais dont la responsabilité de l'*oseltamivir* reste à prouver.

Deux cas de suicide chez des adolescents ont été rapportés au Japon en 2005 après la prise d'*oseltamivir* [61]. Des convulsions et des évènements psychiatriques tels qu'une altération de la conscience, un comportement anormal, des hallucinations et un délire ont été décrits par la suite. Dans de rares cas, le délire a conduit à une blessure accidentelle. Ces troubles ont principalement été rapportés chez des enfants et des adolescents. Une revue de littérature récente [62] a trouvé que la prise d'*oseltamivir* n'était pas associée à un risque plus élevé de troubles neuropsychiatriques. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients grippés mais qui n'avaient pas été traités par *oseltamivir*. La grippe elle-même peut être responsable de convulsions et de symptômes psychiatriques dans un contexte d'encéphalopathie.

Données de la littérature

La revue de Jefferson [44] dans le BMJ montre un taux significatif de nausées sous *oseltamivir* à 75mg versus placebo (OR=1,79 ; [IC 95% 1,19-2,93]) et une incidence de 0,5% d'effets indésirables neuropsychiatriques. Jefferson pointe le manque de données sur la toxicité des INA et demande des études complémentaires. Il n'est pas possible de conclure à l'absence d'effets indésirables sérieux, en particulier neuropsychiatriques.

2. Zanamivir

Effets indésirables retenus par l'AFSSAPS

- Les effets indésirables notifiés dans le RCP du *zanamivir* réactualisé en décembre 2009 chez les adultes et enfants de plus de 5 ans [38] sont :

- De rares cas (> 1/10 000 et <1/1000) de bronchospasme et/ou d'altération des fonctions respiratoires parfois brutales et/ou graves ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents de maladie respiratoire (asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive) après utilisation du *zanamivir*. De très rares cas (<1/10 000) ont été également observés chez des patients n'ayant aucun antécédent de maladie respiratoire. Il est parfois difficile de distinguer les effets indésirables dus au traitement et les complications de la maladie. Si un traitement par *zanamivir* est jugé nécessaire pour les patients présentant un asthme ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive, ceux-ci devront être informés du risque potentiel de bronchospasme lors de l'utilisation du *zanamivir* et de la nécessité de disposer d'un bronchodilatateur d'action rapide. Les patients traités par bronchodilatateur au long cours doivent prendre le traitement bronchodilatateur avant *zanamivir*.

- Très rare réaction de type allergique dont œdème facial et oropharyngé.

- Très rares bronchospasmes, dyspnées, sensations d'oppression ou constriction au niveau de la gorge.

- Affections psychiatriques et système nerveux : Des convulsions et des effets psychiatriques tels qu'une diminution du niveau de conscience, un comportement anormal, des hallucinations et délire ont été rapportés pendant l'administration du *zanamivir* chez des patients atteints de grippe. Les symptômes ont été rapportés principalement chez des enfants et adolescents. Des convulsions et des symptômes psychiatriques ont été également rapportés chez des patients atteints de grippe et ne prenant pas de *zanamivir*.

- Chez la femme enceinte :

L'innocuité de ce médicament au cours de la grossesse n'a pas été établie. Le *zanamivir* ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus. En cas d'allaitement, on ne dispose d'aucune

information sur le passage de *zanamivir* dans le lait. L'utilisation de *zanamivir* n'est pas recommandée chez les mères qui allaitent leur enfant.

Données de la littérature

Dans la revue de littérature de Gravenstein [63] publié dans *Drug safety*, une étude a évalué la tolérance du *zanamivir* chez des sujets présentant un syndrome grippal et aux antécédents d'asthme ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive : 13% des patients dans le groupe *zanamivir* et 14% dans le groupe placebo ont vu une réduction de plus de 20% de leur volume expiratoire forcé.

V) Problème de l'émergence de résistance des virus grippaux saisonniers aux INA

Les stratégies thérapeutiques d'utilisation des INA doivent donc tenir compte du risque d'émergence de résistances virales qui sont de 2 types : soit acquise, soit naturelle.

Résistance acquise

Il existe moins de 1% de souches virales sauvages naturellement résistantes aux INA. Ce pourcentage augmente chez des patients ayant pris un traitement par INA. Plusieurs facteurs favorisent l'apparition de ces résistances: pression de sélection due à un traitement mal conduit (dose et/ou durée non respectées) ou à un traitement à dose prophylactique chez des sujets étant en phase d'incubation de la grippe d'où le principe du traitement préemptif, terrain immunodéprimé. Des cas de transmission interhumaine de ces virus ont pu être documentés confirmant que ces souches résistantes sont potentiellement transmissibles.

La résistance acquise du virus influenza aux INA peut émerger à travers des mutations localisées sur la NA ou sur la HA [36]. Les mutations observées sur la NA sont plus fréquentes avec l'*oseltamivir*, le plus utilisé, qu'avec le *zanamivir*. En étude préclinique, 5 mutations ont ainsi été identifiées après traitement par *oseltamivir,* tandis que seulement 2 l'ont été après traitement par le *zanamivir*. Durant les essais cliniques, les mutations observées ont corroboré celles observées in vitro. Ainsi, la mutation R292K a principalement été isolée sur le virus A(H3N2) et la mutation H274Y sur le virus A(H1N1) saisonnier. Aujourd'hui, ces résistances acquises restent à un niveau bas et sont essentiellement décrites chez les sujets

immunodéprimés : De 1999 à 2002, seuls 0,3% des isolats testés présentaient une réduction de sensibilité à l'*oseltamivir* d'un facteur 10.

Résistance naturelle

Mais l'expérience de ces dernières années avec le virus A(H1N1) saisonnier montre également qu'il peut émerger des résistances « spontanées ». En effet, au cours de la saison 2007-2008, une augmentation de la fréquence de la résistance à l'*oseltamivir* pour des virus A(H1N1) porteurs de la mutation H274Y a été détectée avec une fréquence de 25% à la fin de l'hiver en Europe. Ce mutant s'est développé en dehors de toute pression de sélection antivirale. Il s'est avéré transmissible et a remplacé progressivement le virus sensible. Ainsi, cette émergence a été observée au plan mondial avec des proportions différentes selon les pays, la Norvège ayant atteint une proportion de virus résistant de 67%. L'hiver suivant (2008-2009), 99% des virus A(H1N1) isolés notamment aux Etats Unis et au Canada étaient porteurs de cette mutation et donc résistants à l'*oseltamivir* [64]. Ce virus résistant a entraîné chez les patients une grippe commune, similaire à celle provoquée par un virus sensible. Depuis la récente émergence du nouveau virus A(H1N1)2009, ce virus saisonnier A(H1N1) résistant a beaucoup moins circulé.

VI) Indications des INA en période saisonnière

1. Avis de la littérature

Les données des essais cliniques concernant l'efficacité et la tolérance des INA en traitement curatif ne sont vraisemblablement pas suffisantes et ne semblent pas convaincre les auteurs sur le caractère indispensable de ces médicaments, en particulier en termes de prévention des complications, de réduction des hospitalisations et de la mortalité. En revanche, les données concernant la prophylaxie post-exposition sont plutôt en faveur d'une efficacité en terme de réduction de la transmission virale, mais au prix de nombreux effets secondaires.

En considérant ces résultats, des incertitudes persistent et la plupart des experts ne recommandent pas l'utilisation en routine de ces médicaments en période inter-pandémique. En revanche, ils précisent bien qu'il est difficile d'appliquer ces conclusions dans un contexte de pandémie. Jefferson de la collaboration *Cochrane* conclut ainsi à l'aube de l'émergence de

la pandémie A(H1N1)2009: "*Because of the moderate effectiveness of neuraminidase inhibitors, we believe they should not be used in routine control of seasonal influenza. We are unsure of the generalisability of our conclusions from seasonal to pandemic influenza"*.

Après avoir pris connaissance de ces conclusions, je me suis intéressée aux indications des INA en période saisonnière, retenues par 2 grandes sociétés savantes : la société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF) et la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé. Je les ai confrontées entre elles et aux recommandations de l'AMM, ces mêmes recommandations que le médecin généraliste retrouve aisément dans son Vidal. Il est étonnant de voir les discordances d'avis et je comprends, en tant que future médecin généraliste, l'embarras de mes confrères face à ces contradictions.

2. Indications de l'AMM

Les agences du médicament : l'EMEA pour l'*oseltamivir* et l'AFSSAPS pour le *zanamivir* retiennent les indications et les précautions suivantes dans le traitement curatif et prophylactique de la grippe [37,38].

En traitement curatif

- chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus pour l'*oseltamivir*, plus de 5 ans pour le *zanamivir*
- présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus
- à instaurer dans les 48 heures suivant le début des symptômes, dans les 36 heures chez l'enfant
- l'*oseltamivir* est indiqué chez le nourrisson de 1 à 12 mois en cas de pandémie.

En traitement prophylactique

- En prévention post exposition: chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an pour l'*oseltamivir*, l'enfant de plus de 5 ans pour le *zanamivir*, après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiquée, en période de circulation du virus. Le traitement doit être débuté au plus tard dans les 48 heures après le contact et cela jusqu'au 7ème jour après le début des symptômes du dernier cas index.
- L'utilisation appropriée de l'un de ces INA dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger.

- Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique), une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée.
- L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles prenant en compte l'épidémiologie et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients.
- L'*oseltamivir* peut être utilisé chez les nourrissons de 1 à 12 mois en cas de pandémie grippale.

Mises en garde concernant l'usage de l'oseltamivir

- Chez les sujets âgés ou atteints de pathologies chroniques, l'*oseltamivir* n'apporte aucun bénéfice statistique par rapport au placebo.

- Aucune information n'est disponible concernant la tolérance et l'efficacité d'*oseltamivir* chez les patients présentant un état clinique suffisamment sévère ou instable pour nécessiter une hospitalisation.

- La tolérance et l'efficacité d'*oseltamivir* ne sont pas établies chez les patients immunodéprimés, ayant des pathologies chroniques cardiaques et/ou pulmonaires.

Mises en garde concernant l'usage du zanamivir

- L'efficacité et la tolérance n'ont pas été démontrées chez les patients présentant un asthme sévère ou d'autres pathologies chroniques respiratoires ou chez les immunodéprimés ou les patients ayant des maladies chroniques non stabilisées.

- Son efficacité dans la prévention de la grippe dans le cadre d'une résidence pour les personnes âgées n'a pas été démontrée.

- L'efficacité chez les plus de 65 ans n'a également pas été établie.

3. Recommandations de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

La SPILF, en tenant compte des résultats des différents essais cliniques réalisés en post-AMM, apporte des recommandations, qui diffèrent de celles de l'AMM sur un point essentiel : Les INA sont réservés aux seuls sujets à risque. Par ailleurs, la SPILF reste prudente et

qualifie ses recommandations de grade B ou C. Le grade B signifie que le niveau de preuve scientifique apportée par la littérature est intermédiaire. Le grade C signifie que le niveau de preuve scientifique est faible.

En traitement curatif : recommandation de grade C

En 2005, la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) [15] recommande la prescription des INA en traitement curatif dès lors qu'une personne âgée de plus d'un an est suspecte de grippe en période de circulation virale, dans les 48 heures suivant le début des symptômes et cela :

- quel que soit le statut vaccinal
- et si la personne est à risque de grippe compliquée.

Les personnes à risque de complications sont décrites de la façon suivante :

- personnes de plus de 65 ans
- personnes atteintes d'affections broncho-pulmonaires chroniques (asthme, mucoviscidose, dysplasie broncho-pulmonaires), de cardiopathies congénitales mal tolérées, d'insuffisances cardiaques et valvulopathies graves, de néphropathie chroniques graves, de syndromes néphrotiques purs et primitifs, de drépanocytoses homozygotes et hétérozygotes S/C, de thalassodrépanocytoses, de diabète insulinodépendant ou non insulinodépendant mal équilibré par le seul régime, de déficits immunitaires cellulaires.
- Enfant et adolescents de 6 mois à 18 ans, dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki et arthrite chronique juvénile)

Prophylaxie post exposition hors collectivité : recommandation de grade C

Selon le même niveau de preuve, la SPILF recommande l'utilisation de l'*oseltamivir* dans les 2 jours qui suivent le contact direct avec un cas suspect pour les personnes contact âgées de plus de 13 ans ayant des facteurs de risque, comme sus cité, et n'étant pas protégées par le vaccin.

Les personnes n'étant pas protégées par le vaccin sont :

- les personnes n'ayant pas reçu de vaccin
- ou ayant reçu le vaccin moins de 2 semaines auparavant

- ou en cas d'inadéquation vaccinale
- ou les personnes immunodéprimées quel que soit le statut vaccinal
- ou en cas de contre-indication vaccinale.

Prise en charge d'une épidémie de grippe en collectivité : recommandation de grade B

Les collectivités concernées sont entre autres : moyen et long séjour, maison de retraite, centre de cure pour pathologie respiratoire, etc. Les patients séjournant dans ces institutions et suspectés de grippe doivent être traités et isolés. Les personnes contact et à risque, âgées de plus de 13 ans, qu'elles soient vaccinées ou non, reçoivent :

- dans les 48 heures, un chimioprophylaxie par *oseltamivir* d'une durée de 7 jours
- le vaccin antigrippal si elles ne sont pas déjà vaccinées.

4. Avis de la commission de la transparence

La commission de la transparence est un comité d'experts scientifiques constitué de médecins, pharmaciens, épidémiologistes qui dépend de la Haute Autorité de Santé (HAS) et qui a pour mission de:

- donner un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR). Le SMR prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament.

- contribuer au bon usage des médicaments en apportant une information scientifique pertinente et indépendante.

C'est ainsi, qu'à la lumière des différentes études scientifiques données par les 2 firmes pharmaceutiques, réalisées entre 1999 et 2009, les experts de la commission de la transparence [65] ont régulièrement mis à jour leur avis sur le service médical rendu des INA : dernier avis en septembre 2007 pour le *zanamivir* et en octobre 2009 pour l'*oseltamivir*.

La commission est très restrictive dans les indications des INA puisqu'elle n'en reconnaît qu'une seule: indication en traitement prophylactique post-contact. De plus, elle rejoint l'avis de la SPILF concernant la cible de ces INA : Les patients à risque sont la cible potentielle de ces médicaments et non les sujets sains.

Les différents avis de la commission sont ainsi résumés ci-dessous :

- ***Avis défavorable des INA dans l'indication du traitement de la grippe*** : Le SMR par l'*oseltamivir* ou le *zanamivir* en traitement curatif de la grippe chez les enfants de plus d'un an et les adultes sans ou avec comorbidités et les sujets âgés de plus de 65 ans est insuffisant.

- ***Avis défavorable des INA dans l'indication de la prophylaxie post-contact chez les adultes et enfants sains*** : Le SMR dans la prophylaxie post contact chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an sans comorbidités est insuffisant.

- ***Avis favorable des INA dans l'indication de la prophylaxie post-contact chez les sujets à risque à partir de 1 an*** : le SMR dans la prophylaxie post-contact chez les sujets de plus de 65 ans ou les sujets de 1 an à 65 ans avec comorbidités (ayant l'une des 9 ALD ouvrant droit à la prise en charge du vaccin contre la grippe) ou les enfants de 1 à 18 ans traités par aspirine au long cours ou les sujets vivants en collectivités ou les sujets présentant une contre-indication à la vaccination ou ayant reçu une vaccination incomplète par rapport à la souche circulante ou les sujets immunodéprimés (notamment SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs) est modéré. Compte tenu du risque de complications potentiellement sévères dans ces populations, la commission estime que les INA pourraient avoir un intérêt.

Ainsi, les INA sont remboursables sur une base de 35% dans cette unique indication. La commission de transparence rappelle que la vaccination contre la grippe constitue « la stratégie de référence de prise en charge de la grippe pour la protection des groupes à risque ».

VII) Utilisation des INA par les médecins généralistes en période saisonnière

Les médecins généralistes sont les premiers acteurs de la prise en charge de la grippe épidémique. Chaque année, entre 700 000 et 4,6 millions de personnes consultent pour syndrome grippal d'après le réseau « Sentinelles ». Dans ce contexte peu favorable à l'utilisation des INA en période de grippe saisonnière, je me suis demandé ce qu'il en était en pratique quotidienne pour les médecins généralistes : Quelles sont l'opinion et les pratiques des médecins généralistes concernant l'utilisation des INA pendant la grippe saisonnière ?

J’ai retrouvé une seule étude pharmacologique prospective réalisée au cours de la saison de grippe 2002-2003, auprès de médecins généralistes libéraux en France [66]. Elle avait pour objectif de caractériser les médecins généralistes prescripteurs et les non-prescripteurs d’INA et de chercher les facteurs décisionnels de cette prescription pendant la grippe saisonnière. Les médecins généralistes inclus dans cette étude et ayant répondu à un questionnaire sur leurs pratiques et leur perception de la grippe étaient au nombre de 258 avec 85% de prescripteurs et 15% de non prescripteurs.

De façon significative, les médecins prescripteurs avaient reçu une information récente sur la grippe et avaient une perception de la grippe comme étant une maladie potentiellement grave (p=0,005 et p=0,007 respectivement). Ils reconnaissaient également plus de qualités aux INA que les non prescripteurs et cela pour tous les paramètres évalués : les INA ont fait scientifiquement leurs preuves, ont fait leurs preuves à l’usage, sont utiles, évitent la prescription d’antibiotiques, évitent les surinfections, permettent une reprise plus rapide de l’activité, limitent la propagation de la grippe, et ont un bon rapport coût-efficacité. A l’opposé, les raisons avancées par les médecins pour ne pas avoir prescrit d’INA ne sont pas des réserves émises sur l’efficacité ou la tolérance mais le non-remboursement du produit, le prix trop élevé et le refus du patient.

Les 2 populations de médecins étaient comparables et représentatives des médecins généralistes français mais aucune précision n’est donnée dans l’article. Les populations de patients ayant reçu ou non un INA étaient également comparables : les patients étaient assez jeunes en moyenne (36 ans), expliquant le peu de complications d’emblée ou de décompensations de pathologie chronique ainsi que le taux faible de couverture vaccinale.

L’intérêt que semblent porter les médecins généralistes interrogés dans cette enquête à cette classe thérapeutique m’a plutôt surpris. Les arguments avancés par les médecins pour justifier leurs prescriptions sont des preuves scientifiques, qui pourtant, après avoir pris connaissance des données de la littérature, ne sont pas très convaincantes. Mais il faut se remettre dans le contexte de l’étude. Cette étude a été réalisée au cours de la saison 2002-2003 soit quelques années seulement après la commercialisation des INA. Depuis cette période, d’autres essais thérapeutiques ont été réalisés. En revanche, le point intéressant est la notion de perception de la gravité de la maladie. En dehors des données objectives de morbi-mortalité liée à la grippe, c’est une notion subjective propre à chaque médecin, qu’il tire de sa propre expérience avec ses patients.

Mais qu'en a-t-il été dans le contexte de la pandémie A(H1N1)2009 ? Les médecins généralistes ont-ils prescrit des INA comme l'ont recommandé les autorités gouvernementales françaises ?

CHAPITRE N°4

PANDEMIE GRIPPALE

I) Emergence de nouveaux virus

1. Grippe aviaire A(H5N1)

Caractéristiques virologiques

En 1997, les premiers cas humains d'infection mortelle par des virus de la grippe A(H5N1) circulant chez les volailles à Hong-Kong ont révélé la possibilité de passage direct à l'homme de ce virus d'origine totalement aviaire, modifié par mutation [8]. Depuis d'autres cas de transmission de la volaille à l'homme impliquant des virus de sous-types H5, H7 et H9 ont été détectés principalement en Asie du Sud-Est, mais aussi au Moyen-Orient, en Europe et en Amérique du Nord. Ces cas de transmission nécessitent un contact direct avec les volailles infectées vivantes ou mortes, soit par voie respiratoire, soit par manipulation de leurs déjections. Aucune donnée ne permet de dire qu'une transmission à l'homme par des volailles ou des œufs mal préparés est possible. Des cas de grippe aviaire ont également été documentés chez des mammifères sauvages (furet, félins, …) et domestiques (chiens, chats..). Aucun cas de transmission secondaire à l'homme n'a été mis en évidence après contact avec ces animaux.

L'épisode le plus marquant est certainement celui lié au virus A(H5N1) hautement pathogène qui, depuis 2003, circule de manière continue chez la volaille en Asie du Sud-Est, a diffusé en 2006 jusque dans les élevages d'Europe et d'Afrique et est aujourd'hui encore régulièrement détecté en Egypte et au Bangladesh.

Forme clinique sévère et forte mortalité

L'infection par le virus A(H5N1) [67] a touché principalement les personnes jeunes : âge moyen de 18 ans, la plupart sans comorbidité. Elle est caractérisée par une progression clinique rapide, après une période d'incubation plus longue que la grippe saisonnière de 2 à 17 jours. La plupart des patients ont présenté des formes cliniques sévères avec d'emblée une forte fièvre et un syndrome grippal avec des signes d'atteinte respiratoire basse. Des troubles digestifs à type de diarrhée semblent être plus fréquents que dans la grippe humaine commune

et peuvent précéder les symptômes respiratoires. Les premiers symptômes peuvent être aussi des vomissements, des douleurs abdominales ou thoraciques, des saignements du nez ou des gencives. Une détresse respiratoire peut survenir environ 5 jours après le début de la maladie dans un tableau de pneumonie fulminante et se compliquant d'une défaillance multi-viscérale. De 2003 à 2010, un total de 500 cas de grippe A(H5N1) chez l'homme a été confirmé à l'OMS avec un total de 296 décès (taux de létalité de 59%), ce qui fait du virus A(H5N1) un des agents infectieux les plus dangereux pour l'homme.

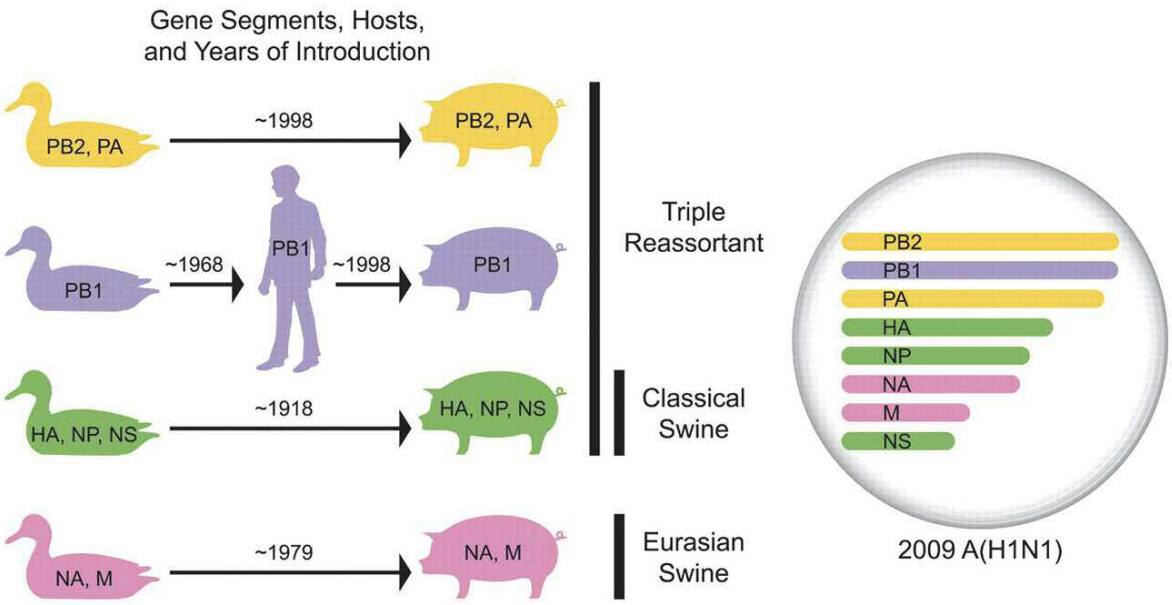
Surveillance rapprochée

Si aucun cas de transmission interhumaine avéré n'a encore été observé, la rencontre entre le virus aviaire et le virus humain est fortement redoutée. Le fait que le virus H5N1 continue à circuler dans les élevages de volailles représente une menace persistante pour la santé publique. Il pourrait conduire à des échanges génétiques et faire émerger un nouveau virus capable de se transmettre d'homme à homme. Cette virulence, la gravité des formes cliniques et le risque d'adaptation à l'homme imposent une surveillance rapprochée de la circulation et de l'évolution de ce virus ainsi que la mise en place d'un plan mondial de lutte contre cette menace pandémique. L'OMS, l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) travaillent ensemble pour surveiller et évaluer les risques pour la santé publique liés aux virus d'origine animale, et en assurer la gestion à l'interface entre homme et animal.

2. Grippe A(H1N1)2009

Caractéristiques virologiques

Le nouveau virus A(H1N1) d'origine porcine a causé les premiers cas d'infection humaine en avril 2009 au Mexique puis aux Etats-Unis avec instauration d'une transmission interhumaine. Le séquençage du génome de ce nouveau virus a révélé qu'il résultait de multiples évènements de réassortiments génétiques : des segments génétiques apparentés aux virus porcins d'origine eurasienne et des segments génétiques apparentés aux virus porcins d'origine nord-américaine, eux même issus d'un triple réassortiment entre virus humain, aviaire et porcin [8].



Origine des huit segments génomiques du virus A (H1N1) 2009[68] : L'origine aviaire, porcine ou humaine de chaque segment génomique est décrite dans le diagramme de gauche. La couleur des segments dans le schéma de droite permet d'en retracer l'origine.

Cette combinaison inédite n'a jamais été identifiée parmi les virus porcins ou humains. Elle ne possède pas d'antigènes communs avec le virus A(H1N1) saisonnier. En revanche, le virus est apparenté par son hémagglutinine au virus de la « grippe espagnole » de 1918, qui est resté en circulation jusque dans les années 50. Ceci pourrait expliquer qu'il existe une mémoire immunitaire vis-à-vis de ce nouveau virus pour les personnes de plus de 60 ans.

Caractéristiques cliniques de la nouvelle grippe

Les formes cliniques dues au virus A(H1N1)2009 ont été variables [50]: de la forme non compliquée commune, comme décrite au chapitre n°1, à la forme modérée sans fièvre ni toux décrite chez 6 à 33% des personnes infectées par ce virus. La grippe A(H1N1) ne diffère pas franchement de la grippe saisonnière dans sa présentation clinique.

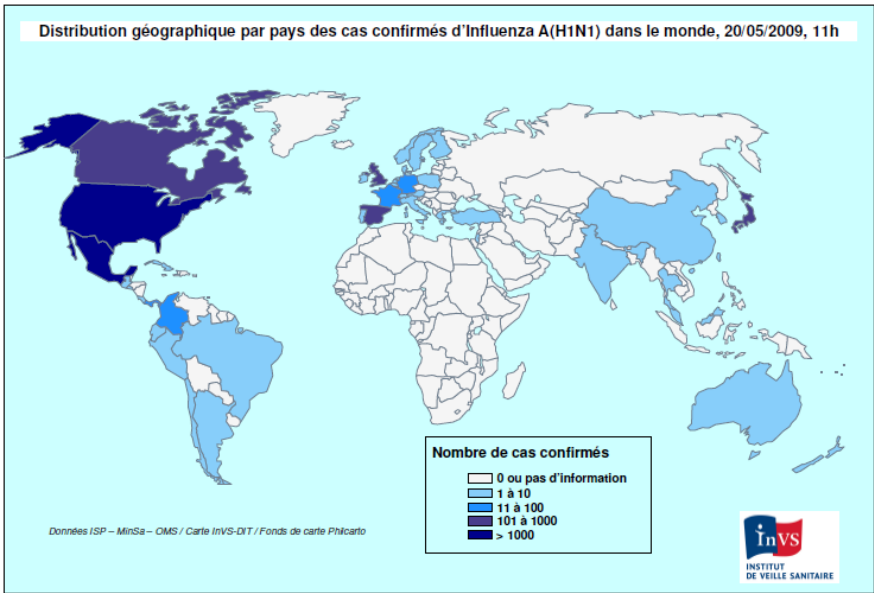
Les complications sont également identiques à celle de la grippe saisonnière mais des complications rares ont été anormalement observées [69]:

- surinfection pulmonaire bactérienne, en particulier chez les patients âgés et présentant des comorbidités,

- pneumonie virale primitive : les données montraient en août 2009 une mortalité directe due à ce virus 100 fois plus élevée que la grippe saisonnière, liée à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une ventilation respiratoire assistée.

Progression de l'épidémie dans le monde

En avril 2009, les premiers cas d'une pneumopathie atypique ont été identifiés dans une petite commune du Mexique. C'est aux Etats Unis, que le nouveau virus A(H1N1)2009 d'origine porcine est isolé chez deux personnes en retour de voyage au Mexique, qui n'avaient pas été en contact avec des porcs. Ce virus a ensuite rapidement diffusé au Canada, en Amérique latine, en Europe, au Japon et en Australie. En mai 2009, l'InVS fait un point sur le profil épidémiologique de ce nouveau virus, qui touche alors 41 pays dans le monde avec 10.367 cas. En juin, plus de 20 000 cas étaient confirmés dans le monde répartis au sein de 73 pays. L'OMS a progressivement relevé son niveau d'alerte pandémique pour déclarer finalement, le 11 juin 2009, l'état de pandémie grippale.



Distribution mondiale des cas confirmés de grippe A(H1N1)2009 le 20 mai 2009

(Source : InVS)

II) Pandémie A(H1N1)2009 en France

1. Chronologie de l'épidémie en France

En France [70], l'apparition des premiers cas de grippe A(H1N1)2009 a été datée du 1er mai 2009. Le 11 juin, la France comptait 73 cas confirmés et le premier épisode de cas groupés

(31 malades) sans lien avec un voyage a été signalé le 13 juin. Le premier décès directement lié à la grippe est survenu à Brest le 1er juillet et la surveillance du nombre de cas individuels par l'InVS a été arrêtée le 6 juillet du fait du nombre accru de cas.

Selon le réseau des GROG, le seuil épidémique a été dépassé mi-octobre (semaine 43/2009). Le pic épidémique a été franchi mi-décembre (semaine 49/2009) amorçant une phase de décroissance rapide. L'épidémie s'est terminée fin décembre (semaine 52/2009), après une durée totale estimée à 10 semaines.

2. Bilan épidémiologique de la pandémie en France

Grâce à un système de surveillance rapprochée de la pandémie via l'InVS, les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) et les réseaux « Sentinelles », les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virologiques de cette vague pandémique ont été recueillies. La comparaison avec la grippe saisonnière la plus forte de ces 10 dernières années (celle de 1999-2000 avec 3,2 millions de consultations pour grippe clinique) fait apparaître un certain nombre de différences au sujet de [70] :

La circulation du virus

La grippe A(H1N1)2009 a été plus précoce que les épidémies saisonnières des 10 dernières années et sa durée a été un plus longue. A ce jour, une seule vague a été observée. La circulation du virus A(H1N1) a été quasi-exclusive tout au long de la saison. Seuls quelques virus saisonniers ont été détectés et caractérisés (virus A(H3N2), A(H1N1) saisonnier et B).

L'incidence

Il est estimé qu'entre 7,7 et 14,7 millions de personnes auraient été infectées par ce virus, soit entre 13 et 24% de la population en France métropolitaine, ce qui est légèrement supérieur aux grippes antérieures. Les populations touchées ont été différentes :

- il existait un sur-risque de grippe chez les enfants et adolescents âgés entre 1 et 15 ans, qui représentaient 46% des consultations
- un très faible pourcentage des cas chez les sujets de plus de 65 ans qui représentaient 2% des consultations

Les hospitalisations

Les données sont en faveur d'une sévérité particulière du virus, en comparaison avec les virus

saisonniers. La proportion d'hospitalisations, parmi les syndromes grippaux rapportés par les réseaux « Sentinelles », a été de 1% soit légèrement supérieure à ce qui est observé habituellement pour la grippe saisonnière (taux moyen de 0,3% sur les 10 dernières épidémies). Le nombre de personnes admises en service de réanimation est très supérieur à ce qui est observé habituellement en période épidémique et ce quelle que soit la tranche d'âge.

Les décès

Le nombre de décès imputables à la grippe pendant la saison 2009-2010 est resté limité : 349 décès liés à la grippe dont 192 (55%) liés à la grippe A(H1N1)2009 mais en comparaison avec les épidémies grippales saisonnières et, comme ce qui est attendu dans le cadre d'une pandémie, le profil des patients décédés a été modifié.

L'âge moyen au décès est de 59,4 ans en 2009-2010, versus 81,7 ans les années précédentes. En effet, les personnes âgées de moins de 65 ans, représentant normalement moins de 10% des décès liés à la grippe saisonnière, ont compté cette saison pour 56,2% des décès. De plus, 20% des cas graves et 16% des décès sont survenus chez des personnes pour lesquelles il n'a pas été trouvé de facteur de risque.

La mortalité chez les sujets de plus de 65 ans est restée limitée, probablement en lien avec l'immunité croisée protectrice dans cette population.

III) Gestion sanitaire française de la pandémie A(H1N1)2009

1. Programme mondial de lutte contre la pandémie de l'OMS

En 1999 soit deux ans après l'émergence de la « grippe du poulet » de Hong-Kong avec le virus A(H5N1), l'OMS a élaboré son premier « Plan mondial de préparation à une pandémie de grippe » [71], dans lequel elle recommande aux états membres de constituer des comités nationaux de prévention des pandémies. L'OMS a ainsi alerté les autorités sanitaires des pays membres des dangers représentés par l'émergence d'un nouveau virus grippal et à demander à chacun d'élaborer un plan de lutte contre cette menace.

Le programme de l'OMS définit les phases de progression de l'épidémie en fonction du risque croissant dû au nouveau virus. Il précise, pour chacune de ces phases, les mesures qu'il

serait recommandé de mettre en place au niveau mondial et national. Ainsi 6 phases ont été définies :

- Phase 1 à 3 : *stade de progression de la maladie animale*. Les mesures sont essentiellement destinées à renforcer les capacités de préparation des états. Pour le moment, l'OMS est en phase 3 de son état d'alerte par rapport à ce virus A(H5N1)

- Phase 4 : *période d'alerte pandémique*, qui marque le début d'une transmission inter-humaine efficace. L'objectif est de confiner le nouveau virus à une zone limitée et à en ralentir la propagation.

- Phase 5 à 6: *phase pandémique.* Il s'agit de passer de la préparation à l'action afin de limiter l'impact de la pandémie.

2. Principales recommandations des autorités sanitaires françaises

En France, depuis le début de l'alerte de pandémie A(H1N1)2009, le plan national de prévention et de lutte contre la « pandémie grippale » est mis en place selon les recommandations et les phasages de l'OMS. Ce plan s'appuie sur 3 éléments : la mise en place des mesures barrières, que je ne détaillerai pas ici, la vaccination et la prescription d'antiviraux spécifiques de la grippe que je vais particulièrement détailler.

La vaccination contre la grippe A(H1N1)

Dès juillet, le gouvernement français s'est lancé dans une campagne de vaccination de masse pour répondre à la menace pandémique [70]. La stratégie vaccinale s'est fondée sur les données épidémiologiques et cliniques disponibles, sur les informations relatives aux vaccins présentés par l'AFSSAPS et sur les scénarii épidémiologiques envisagés par l'InVS.
Il y avait 2 façons d'envisager l'apport de la vaccination :

- soit une vaccination d'intérêt collectif : avant la propagation du virus, la vaccination du plus grand nombre de personnes permettrait de diminuer l'impact de la pandémie, en réduisant à la fois sa circulation et son intensité
- soit une vaccination d'intérêt individuel : dès lors que la pandémie est déclarée, la vaccination ne peut plus prétendre à un effet « barrière » mais son intérêt demeure dans la protection individuelle. Le délai de la mise à disposition des vaccins est un facteur limitant à l'application d'une vaccination d'intérêt collectif

Ainsi, dans son avis du 7 septembre 2009 [72], le HCSP soulignait le fait qu'un retard probable de la vaccination ne permettrait pas d'enrayer la propagation de la pandémie et qu'il fallait donc envisager la vaccination comme une mesure individuelle et non collective. Cependant, même si la campagne de vaccination a donné la priorité aux personnes à risque de grippe sévère, toute la population a été appelée à la vaccination après l'achat de 94 millions de doses.

Recommandations françaises de l'utilisation des INA

Conformément aux recommandations de l'OMS, le plan national de prévention et de lutte « pandémie grippale » en France [73] a donné une place centrale aux INA. Ces recommandations émises par la Direction générale de la Santé (DGS) et soutenues par un comité d'experts de lutte contre la grippe encadraient la prescription des INA en traitement ambulatoire curatif, prophylactique ou préemptif, pour les patients grippés et leur entourage selon les indications et posologies usuelles. Il est possible de distinguer trois grandes phases dans la progression des recommandations en fonction de la situation épidémiologique de la vague pandémique.

<u>Phase n°1</u> : Prise en charge systématique en milieu hospitalier d'avril à juillet 2009

Afin de contenir un maximum le début de l'épidémie sur le territoire national, la stratégie mise en place initialement a été basée sur une prise en charge systématique des sujets suspects de grippe A(H1N1) en milieu hospitalier. Cette phase de confinement peut être elle-même divisée en 2.

- D'avril à juin 2009 : Après prélèvement naso-pharyngé systématique à visée diagnostique, un traitement antiviral par *oseltamivir* de préférence devait être débuté jusqu'à infirmation du diagnostic. Un isolement respiratoire des patients devait également être mis en place pour limiter la chaîne de transmission avec port de masque chirurgical pour les patients et masque FFP2 pour le personnel en contact direct avec eux. Pour les personnes contact aux cas probables et confirmés, une chimioprophylaxie par INA était débutée.

- De juin à juillet 2009 : les patients étaient pris en charge en consultation hospitalière. Le prélèvement naso-pharyngé était réalisé en cas de présence de signes de gravité, en cas d'aggravation clinique malgré un traitement par INA, en cas de cas groupés. Le traitement par INA était réservé aux cas sévères et aux patients présentant des facteurs de risque de complications.

<u>Phase n°2</u> : Prise en charge ambulatoire en médecine libérale d'août à novembre 2009

Dès lors que le virus commençait à circuler activement au sein de la population, la procédure adressant systématiquement les patients vers une consultation hospitalière n'était plus justifiée. Ce sont les médecins libéraux qui devaient être au centre de la prise en charge.

Le traitement curatif n'était alors pas systématique chez les adultes et les enfants de plus d'un an: il était recommandé aux sujets présentant un syndrome grippal avec forme sévère ou compliquée et aux sujets ayant des facteurs de risque particuliers. Il devait être débuté dans les 48 heures après le début des symptômes. Le prélèvement naso-pharyngé n'était pas nécessaire.

Le traitement prophylactique était réservé aux sujets contacts étroits des cas suspects de grippe et présentant des facteurs de risque particulier ou vivant en collectivité sous le même toit.

Cas particuliers des femmes enceintes : En réponse à la nécessité de proposer un traitement aux femmes enceintes et aux nourrissons, l'AFSSAPS a élargi l'indication de l'*oseltamivir* au traitement curatif et préventif dans cette population à risque. Ainsi la prise en charge des femmes enceintes se faisait en consultation hospitalière : après prélèvement naso-pharyngé systématique, un traitement curatif par *oseltamivir* était prescrit de façon systématique chez les femmes enceintes devant tout syndrome grippal et cela quel que soit le terme et la présence ou non de facteurs de risque. De même, le traitement prophylactique était systématique en cas de contact avec un cas de grippe dans l'entourage familial d'une femme enceinte non malade.

Cas particuliers des nourrissons : après prélèvement naso-pharyngé systématique, un traitement antiviral était recommandé chez les nourrissons de 0 à 5 mois sans ou avec facteur de risque et chez les nourrissons de 6 à 11 mois avec facteur de risque. Les facteurs de risque identifiés étaient : les prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles de broncho-dysplasie, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire congénital, pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou affection longue durée. A partir d'octobre, la prescription d'antiviraux chez les nourrissons était réservée seulement à ceux présentant des facteurs de risque ou une forme sévère de grippe et quel que soit leur âge. En cas de contact étroit avec

un cas de grippe, un traitement dit « préemptif » c'est-à-dire prophylactique à dose curative était recommandé pour tous les nourrissons de moins d'un an en cas de facteur de risque.

<u>Phase n°3 :</u> Franchissement du pic épidémique en décembre 2009

Alors que, d'après les premières données virologiques et épidémiologiques de ce virus en France, la gravité et en particulier la létalité de cette nouvelle grippe s'avéraient plutôt modérée, la DGS recommandait la prescription du traitement antiviral de façon curative à tous les cas supposés de grippe quelle que soit sa gravité et de façon « préemptive » à l'entourage de tous ces cas et présentant des facteurs de risque. La définition même du syndrome grippal a été modifiée. Depuis juin, la définition « officielle » de la grippe, qui reprend celle de l'InVS, était : « un cas possible de grippe A(H1N1) est une personne présentant un syndrome respiratoire aigu à début brutal : signes généraux (fièvre >38°C ou courbatures ou asthénie) et signes respiratoires (toux ou dyspnée). En décembre, cette définition devenait : « un cas est défini par un malade présentant un syndrome respiratoire aigu à début brutal associant : des signes respiratoires (toux et/ou maux de gorge et/ou rhinite) et des signes généraux (fièvre > 38°C et/ou myalgies et/ou asthénie) ». Aucun prélèvement virologique systématique n'était justifié. Pour répondre à cette nouvelle recommandation, les stocks d'antiviraux achetés par l'Etat en 2004, en prévision de l'épidémie de grippe A H5N1, étaient mis à disposition gratuitement dans les officines sur présentation d'une ordonnance du médecin à partir du 21 décembre 2009.

Dès janvier 2010, la fin de la vague pandémique était annoncée et la DGS revenait sur ses recommandations de la phase n°2 centrée sur les sujets à facteurs de risque et/ou présentant une forme grave.

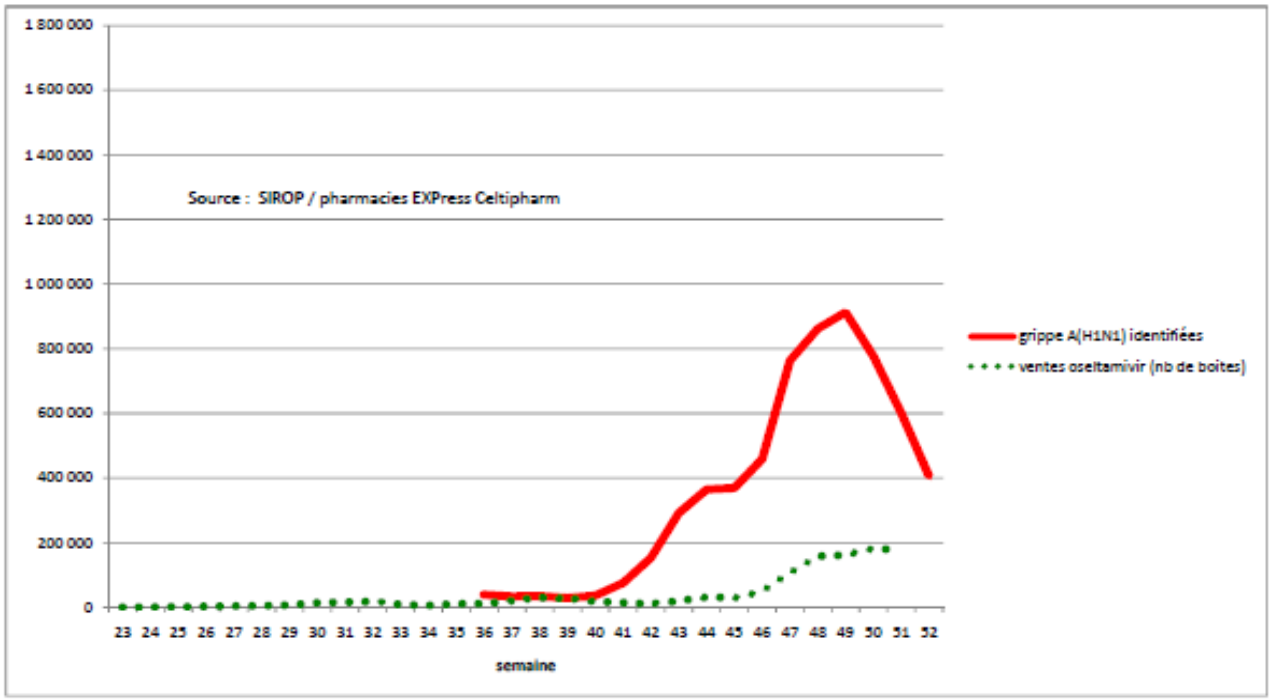
3. Information des médecins généralistes

L'information à destination des professionnels de santé et en particulier des médecins généralistes était essentielle. Ainsi, tout au long de la pandémie, les autorités sanitaires ont informé les médecins généralistes des recommandations régulièrement réactualisées, en fonction de l'évolution de la pandémie. Ces recommandations officielles étaient communiquées soit par courrier via les Unions régionales des médecins libéraux (URML), soit par mail (dgs-urgent@dgs-urgent.sante.gouv.fr) ou encore en consultant les sites de l'InVS et du ministère de la santé (http://www.grippe.sante.gouv.f).

IV) Discordance d'avis entre les autorités sanitaires françaises et le corps médical autour des recommandations relatives à l'utilisation des INA

1. Faibles ventes hebdomadaires d'*oseltamivir*

Malgré ces multiples mesures incitatives à la prescription d'INA et dès mi-décembre 2009, une délivrance gratuite avec ordonnance en pharmacie, les INA ont été peu prescrits en ville. Les stocks initialement constitués pour une éventuelle pandémie de grippe aviaire ont été peu entamés. Le réseau Grog a constaté très tôt que les ventes hebdomadaires d'antiviraux étaient bien inférieures aux nombres de grippes déclarées [74]. Alors que, au moment du franchissement du seuil épidémique entre la 47ème et la 52ème semaine, le nombre de cas de grippe hebdomadaire s'est situé entre 400 000 et 900 000 cas par semaine, les ventes hebdomadaires d'antiviraux n'ont jamais dépassé les 200 000 boites par semaine d'*oseltamivir* [75]. Cette discordance entre prescriptions réelles et prévisibles au regard des données épidémiologiques et des recommandations officielles suggère que les médecins généralistes n'ont pas adhéré à cette thérapeutique pendant la pandémie A(H1N1)2009.



Ventes hebdomadaires d'oseltamivir par rapport au nombre de cas de grippe A(H1N1) identifiés (Source : Open Rome, décembre 2009).

2. Controverses autour des recommandations de la DGS

De nombreuses controverses ont été soulevées par ces recommandations et ont été relayées par des sources professionnelles respectées et consultées régulièrement par les médecins généralistes. La polémique portait sur:

- la divergence des données de la littérature à propos de l'efficacité du traitement curatif et préventif de la grippe saisonnière par les INA. Cela mettait clairement en doute la pertinence des recommandations officielles.
- la non-concordance entre la situation épidémiologique et l'élargissement de l'indication des INA par les autorités sanitaires.

Ainsi, le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) s'est exprimé dans deux communiqués de presse du 15 décembre 2009 et 10 janvier 2010 : « Le CNGE et la Société Française de Médecine Générale (SFMG) confirment leur divergence avec la DGS : la prescription systématique d'inhibiteurs de neuraminidase pour tous les patients suspects de grippe n'est pas recommandée compte tenu d'une balance efficacité-tolérance qui n'est pas favorable dans cette indication » [76]. Le collectif Formindep « pour une formation médicale indépendante au service des seuls professionnels de santé et des patients » a sur son site internet émis des réserves similaires [77]. Quant à la revue Prescrire, largement lue par les médecins généralistes, dans son numéro de novembre 2009, a déclaré sans détour : « Grippe H1N1v : ne pas compter sur les antiviraux » [78].

A l'aube de l'épidémie par ce nouveau virus A(H1N1), les médecins généralistes se sont trouvés dans une impasse : entre les incitations répétées des autorités sanitaires et les oppositions des experts médicaux mettant en doute l'intérêt d'une utilisation massive des INA devant toute grippe, ils ont dû se positionner et prendre une décision face au patient présentant un syndrome grippal dans ce contexte épidémique menaçant. Quelle a été en pratique l'attitude des médecins généralistes pendant cette vague de grippe A(H1N1)2009 ?

DEUXIEME PARTIE :

ENQUÊTE AUPRES D'UNE COHORTE DE MEDECINS GENERALISTES LIBERAUX SUR L'USAGE ET LA PERCEPTION DES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE PENDANT LA GRIPPE A(H1N1) 2009

CHAPITRE N°1

OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE

L'émergence du nouveau variant de grippe A(H1N1) en avril 2009, comme lors de l'apparition de la grippe aviaire en 2004, a suscité une vive inquiétude au sein de l'Organisation Mondiale de le Santé. L'OMS a donc encouragé les autorités sanitaires de la plupart des pays dans le monde à mettre en œuvre leur plan de lutte contre la pandémie grippale. C'est ainsi qu'une politique de prévention basée sur une vaccination systématique par un vaccin ciblé a été appliquée et qu'une prescription des INA progressivement élargie à tous les sujets grippés a été recommandée.

Le réseau GROG en France, qui a constaté l'inadéquation entre les ventes d'INA en ambulatoire et le nombre de grippes déclarées, a révélé le manque d'adhésion du corps médical aux recommandations officielles. Cette discordance s'est affirmé dans la presse professionnelle médicale qui, à la lumière des données de la littérature, a exprimé son opposition et son incompréhension vis-à-vis de ces recommandations.

Mais, qu'en a-t-il été en pratique quotidienne en médecine générale ? Quelle a été et quelle est aujourd'hui la position des médecins généralistes vis-à-vis de l'usage des INA, après l'expérience de cette vague pandémique ? Au moment de cette enquête, aucune étude n'avait tenté de répondre à cette question.
J'ai donc réalisé une rapide web-enquête auprès d'un échantillon aléatoire de médecins généralistes dans le but de :

1) Evaluer les taux de prescription déclarée d'INA par les médecins généralistes libéraux en période pandémique et épidémique,
2) Comprendre les moteurs et les freins de leur pratique,
3) Rechercher les facteurs déterminants associés à la prescription ou à la non-prescription d'INA.

CHAPITRE N°2

METHODE DE L'ENQUETE

I) Type de l'enquête

Il s'agit d'une enquête rétrospective et descriptive, que j'ai conduite en étroite collaboration avec le Professeur Henri Partouche (professeur attaché au département de médecine générale de la faculté de Paris 5) et le Docteur Juliette Barthe (chef de clinique du département de médecine générale de la faculté Paris5).
Cette enquête a été réalisée sur un échantillon sélectionné au hasard de médecins généralistes libéraux, au sein de la population globale de médecins généralistes libéraux de la France métropolitaine.

II) Recrutement des médecins

1. Calcul de puissance

Le calcul de puissance pour une précision suffisante et un risque d'erreur d'alpha de 0,05 a montré qu'il fallait inclure au minimum 250 médecins. En pratique, compte tenu des taux de participation habituelle de 50%, j'ai contacté 560 médecins généralistes.

2. Mode de recrutement

Les 560 médecins ont été sélectionnés de la façon suivante :

- Au niveau régional :

5 régions sur les 22 régions de la France métropolitaine ont d'abord été sélectionnées à l'aide de la fonction aléa sur Excel® : Ile-de-France, Bourgogne, Pays de la Loire, Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes Côte d'Azur.

- Au niveau départemental :

Pour chacune de ces régions, 4 départements ont été sélectionnés également à l'aide de la fonction aléa sur Excel®.

N°	Département	Région
94	Val-de-Marne	Ile-de-France
78	Yvelines	Ile-de-France
75	Paris	Ile-de-France
77	Seine-et-Marne	Ile-de-France
21	Côte d'Or	Bourgogne
58	Nièvre	Bourgogne
71	Saône-et-Loire	Bourgogne
89	Yonne	Bourgogne
85	Vendée	Pays de la Loire
53	Mayenne	Pays de la Loire
72	Sarthe	Pays de la Loire
49	Maine-et-Loire	Pays de la Loire
6	Alpes Maritimes	PACA
83	Var	PACA
84	Vaucluse	PACA
13	Bouches du Rhône	PACA
48	Lozère	Languedoc-Roussillon
30	Gard	Languedoc-Roussillon
34	Hérault	Languedoc-Roussillon
11	Aude	Languedoc-Roussillon

- Au niveau communal :

Pour chacun de ces 20 départements sélectionnés, une base de codes postaux a été créée à partir de la base intégrale des codes postaux de France métropolitaine (source Insee : www.insee.fr) et pour les communes dont la population est supérieure à 1.000 habitants. La base des codes postaux de chaque département a été, ensuite, ordonnée de façon aléatoire, à l'aide de la fonction aléa sur Excel®.

Exemple de la Mayenne :

N°53 : Mayenne			
Commune	**CP**	**Pop.**	**Alea**
CHEMAZE	53 200	1 015	0,04
LOIRON	53 320	1 240	0,05
BALLOTS	53 350	1 049	0,06
VAIGES	53 480	1 019	0,07
PORT BRILLET	53 410	1 813	0,08
ST PIERRE DES NIDS	53 370	1 595	0,08
LASSAY LES CHATEAUX	53 110	2 459	0,09
LOUVERNE	53 950	2 679	0,09
ARGENTRE	53 210	2 160	0,13
MARTIGNE SUR MAYENNE	53 470	1 214	0,15
ST GEORGES BUTTAVENT	53 100	1 309	0,17
CONGRIER	53 800	1 035	0,19
NUILLE SUR VICOIN	53 970	1 004	0,19
ST JEAN SUR MAYENNE	53 240	1 158	0,23
CHATEAU GONTIER	53 200	11 085	0,23

ST DENIS D ANJOU	53 290	1 278	0,23
GORRON	53 120	2 837	0,24
CHANGE	53 810	4 323	0,25
PRE EN PAIL	53 140	2 422	0,25
AHUILLE	53 940	1 399	0,27
ST OUEN DES TOITS	53 410	1 287	0,29
LE BOURGNEUF LA FORET	53 410	1 466	0,33
OISSEAU	53 300	1 110	0,37
ST FORT	53 200	1 189	0,4
MONTSURS	53 150	2 073	0,46
LANDIVY	53 190	1 391	0,48
FOUGEROLLES DU PLESSIS	53 190	1 745	0,48
ARON	53 440	1 378	0,52
L HUISSERIE	53 970	2 863	0,52
LE GENEST ST ISLE	53 940	1 877	0,53
VILLAINES LA JUHEL	53 700	3 171	0,53
ST BERTHEVIN	53 940	6 382	0,61
AMBRIERES LES VALLEES	53 300	2 841	0,62
MONTENAY	53 500	1 433	0,62
LARCHAMP	53 220	1 107	0,62
ST PIERRE LA COUR	53 410	1 622	0,64
QUELAINES ST GAULT	53 360	1 691	0,65
MONTIGNE LE BRILLANT	53 970	1 038	0,66
MESLAY DU MAINE	53 170	2 418	0,67
CHATILLON SUR COLMONT	53 100	1 045	0,7
ST DENIS DE GASTINES	53 500	1 721	0,71
RENAZE	53 800	2 860	0,73
COSSE LE VIVIEN	53 230	2 806	0,74
CRAON	53 400	4 767	0,75
CHAILLAND	53 420	1 067	0,76
ENTRAMMES	53 260	1 802	0,77
MAYENNE	53 100	13 549	0,77
ANDOUILLE	53 240	1 926	0,79
EVRON	53 600	6 904	0,8
LAVAL	53 000	50 473	0,88
JAVRON LES CHAPELLES	53 250	1 400	0,88
LA BACONNIERE	53 240	1 152	0,89
BONCHAMP LES LAVAL	53 960	3 832	0,93
JUVIGNE	53 380	1 495	0,98
AZE	53 200	2 670	0,98
BAIS	53 160	1 571	0,98
ERNEE	53 500	6 052	0,98

- Recherche sur l’annuaire électronique :

Pour chaque département, 28 médecins devaient être identifiés avec un maximum de 7 médecins par code postal. Une requête systématique dans l’annuaire électronique des Pages Jaunes® a alors été réalisée avec pour objet de recherche : « médecin généraliste », associé à un code postal, sélectionné selon l’ordre préétabli. Si le nombre de réponses à « médecin généraliste » dépassait le seuil de 7, alors un aléa sur l’alphabet était appliqué pour

sélectionner les 7 médecins requis par code postal en fonction de leur nom. En revanche, si la requête renvoyait un nombre de réponses inférieur à 7, les médecins supplémentaires étaient identifiés à partir d'une requête effectuée sur le code postal suivant.
Pour chaque médecin identifié, je notais ses nom et prénom, son numéro de téléphone et son code postal. Ces informations étaient reportées dans un tableau Excel pour suivre ensuite mes appels.
28 médecins étaient ainsi sélectionnés par chaque département pour constituer au total un échantillon de 560 médecins installés dans 20 départements répartis au sein de 5 régions.
Exemple de la Mayenne :

CP	**Médecin**
53 200	V. Jean-Luc
53 320	B. Roland
53 350	A.Yannick
53 480	T. Jean-Louis
53 410	Docteurs D. -C. -R.
53 370	C. Alain
	L. Stéphanie
53 110	C. Romuald
53 950	B. Bertrand
	B. Michel
53 210	M. Thierry
	L. James
53 470	B. Thierry
53 970	C. Yves
53 240	B. Bertrand
53 200	D. Alain
	D. François
	F. Olivier
	M. Denis
	M. Eric
	M. Jean-François
	P. Gilles
53 290	B. Jean-Yves et C. Valérie
53 120	Q. Alain
	M. Hugues

III) Outil de l'enquête

Nous avons établi un questionnaire court et rapide sur Google® (*annexe*). Il comprenait 13 questions à réponses ouvertes et fermées. Il visait à comprendre la position des médecins généralistes vis-à-vis de l'usage des INA.
Les thèmes abordés étaient :

- les prescriptions déclarées d'INA par les médecins :

- pendant la grippe saisonnière
- pendant la grippe pandémique, permettant ainsi de distinguer 2 groupes de médecins généralistes : le groupe prescripteur d'INA pendant la grippe A(H1N1) de 2009 et le groupe non prescripteur

- les opinions des médecins à propos de ces médicaments :
  - les motivations ou les réticences justifiant leurs prescriptions
  - la source d'information ayant influencé leur opinion
- les difficultés rencontrées par les médecins vis-à-vis des recommandations de la DGS sur l'utilisation des INA
- les mesures préventives contre la pandémie appliquées par les médecins:
  - leur propre vaccination et le conseil de la vaccination à leurs patients contre la pandémie
  - l'application des mesures « barrière »
- le bilan post-pandémie
  - modification de l'opinion des médecins après l'expérience de la grippe A(H1N1) de 2009
  - prescription future ou non d'INA en cas d'une nouvelle pandémie
- les caractéristiques sociodémographiques des médecins : âge, sexe, lieu et type d'exercice, pratique d'une médecine à exercice particulier (MEP)

IV) Déroulement de l'étude

1. Protocole d'appel

Les médecins sélectionnés ont été sollicités par téléphone sur une période de 8 semaines consécutives, entre le 15 juillet et le 15 septembre 2010. J'ai contacté un par un les 560 médecins tirés au sort. Afin de potentialiser mes chances de les interroger, les appels des médecins se sont déroulés tout au long de la journée, du lundi au vendredi.

Chaque numéro de téléphone a été composé 3 fois au maximum avant abandon, en changeant le jour et/ou l'horaire d'appel. J'ai laissé sonner au maximum 2 minutes avant d'abandonner un appel.

A chaque appel, j'ai délivré le même message : « Bonjour, je suis Clémence Noyelle, interne de médecine générale à Paris. Je fais actuellement ma thèse et je voulais savoir si vous

accepteriez de participer à une enquête nationale auprès d'un échantillon aléatoire de médecins généralistes sur leur opinion et leur utilisation des médicaments spécifiques de la grippe pendant la vague pandémique de 2009. Cette enquête se fait par un web-questionnaire court, rapide et anonyme ».

Plusieurs situations pouvaient se produire :

- Soit le médecin acceptait de participer : je lui demandais alors de me communiquer son adresse mail et de répondre dans un délai d'une semaine au questionnaire, directement sur le lien que je lui envoyais dans l'heure suivant mon appel. Si le remplaçant répondait à la place du médecin, c'est à lui que j'adressais le questionnaire.
- Soit le médecin refusait de participer à l'enquête : je tentais alors de noter le motif du refus.
- Soit la secrétaire répondait : en cas d'absence ou de non-disponibilité du médecin, soit je convenais avec elle d'un moment plus opportun pour joindre le médecin, soit je lui laissais mes coordonnées. Si le médecin ne me rappelait pas dans un délai de 24 heures, je réitérais mon appel.

  En cas de refus de la secrétaire, j'essayais d'en connaître la raison et l'appel s'arrêtait là.
- Soit le médecin n'était pas joignable : si la ligne était occupée, je rappelais quelques instants plus tard. Si je restais sans réponse ou si je tombais sur un répondeur, je rappelais plus tard dans la journée ou un autre jour. Après 3 appels sans réponse, les médecins étaient exclus de l'enquête.

2. Recueil des réponses au questionnaire

Parmi les 560 médecins contactés, ceux acceptant de communiquer leur adresse courriel ont reçu le web-questionnaire. Ils recevaient un email rappelant le sujet de l'enquête et je les invitais à cliquer sur un lien, qui s'affichait dans l'email, pour ouvrir le questionnaire sur une autre page. Ils répondaient de façon anonyme et directement sur ce lien puis le renvoyaient. Les réponses étaient directement collectées sur le logiciel Google®.

Le recueil des réponses s'est déroulé entre le 20 juillet et le 21 septembre 2010, date de réception du dernier questionnaire complété. Les médecins n'ayant pas répondu au web-questionnaire reçu n'ont pas été relancés.

V) Analyses statistiques

La saisie des réponses a été réalisée sur le logiciel Microsoft Office Excel 2003 et l'analyse statistique en uni et multi variée sur le logiciel R 2.10.0, avec une différence significative définie pour $p<0,05$.

La plupart des paramètres ont été comparés en analyse uni-variée entre les deux groupes de médecins : prescripteurs versus non prescripteurs d'INA pendant la grippe pandémique de 2009, par le test du Chi2, confirmé par le test de Fisher.

La recherche des déterminants de la prescription d'INA pendant la vague pandémique a été effectuée par régression logistique. Les odd ratios ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés.

CHAPITRE N°3

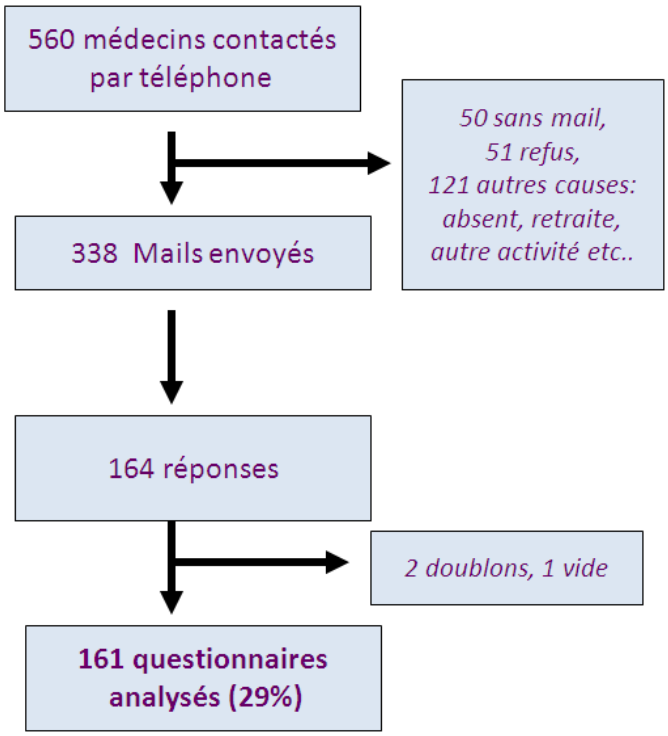
RESULTATS DE L'ENQUÊTE

I) Participation

Au total, sur les 560 médecins appelés, 338 (60%) ont accepté de participer à l'enquête et de communiquer leur adresse email. Les raisons des 222 médecins n'ayant pas donné leur adresse email sont :

- 51 (9%) ont refusé de participer à l'enquête
- 50 (9%) médecins ont déclaré ne pas utiliser de courrier email
- 72 (13%) appels n'ont jamais abouti (faux numéro, 3 essais avant abandon)
- Pour 49 (9%) des médecins, d'autres causes ont expliqué leur non réponse : retraite, surcharge de travail, départ en congés, 1 décès…

Sur les 338 questionnaires envoyés, 164 réponses ont été recueillies dont 2 doublons et une réponse vide. Au final, 161 étaient exploitables, soit un taux de participation globale de 29%.



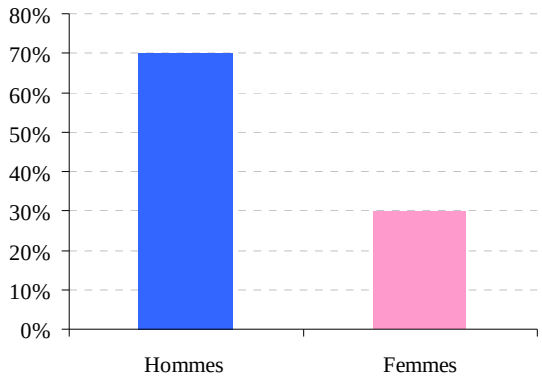
II) Caractéristiques des médecins répondants

1. Le sexe et l'âge

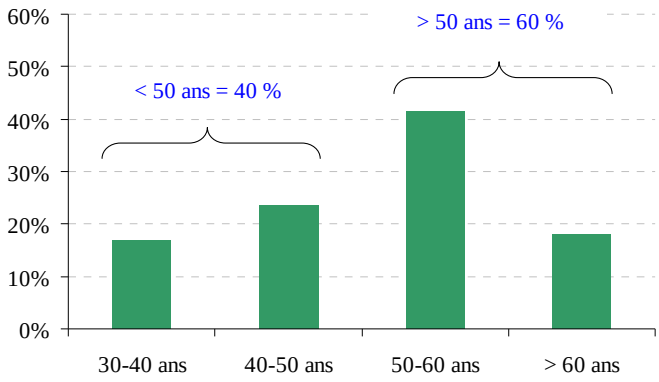
La majorité des répondants était de sexe masculin : 106 hommes (70%) contre 45 femmes (30%). 10 participants n'ont pas répondu à la question du sexe.

La tranche d'âge la plus représentée dans cet échantillon était celle des plus de 50 ans avec 96 médecins (60%) contre 65 médecins de moins de 50 ans (40%). Les 50-60 ans étaient majoritaires avec 67 médecins (42%) suivi des 40-50 ans avec 38 médecins (24%), puis des plus de 60 ans avec 29 médecins (18%) et les 30-40 ans avec 27 médecins (17%).

Sexe (N=151)



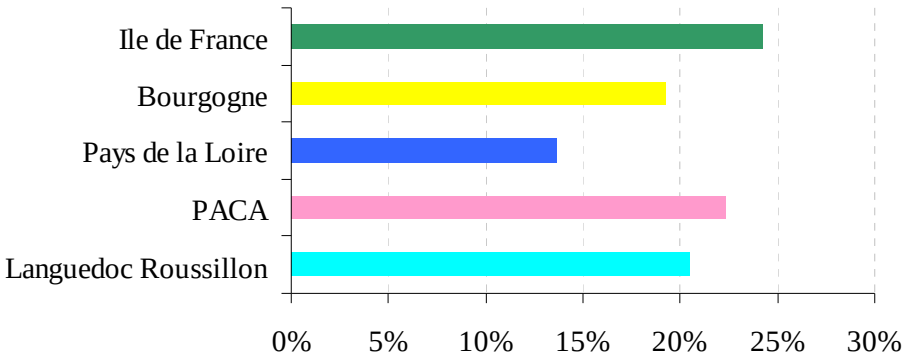
Age (N=161)

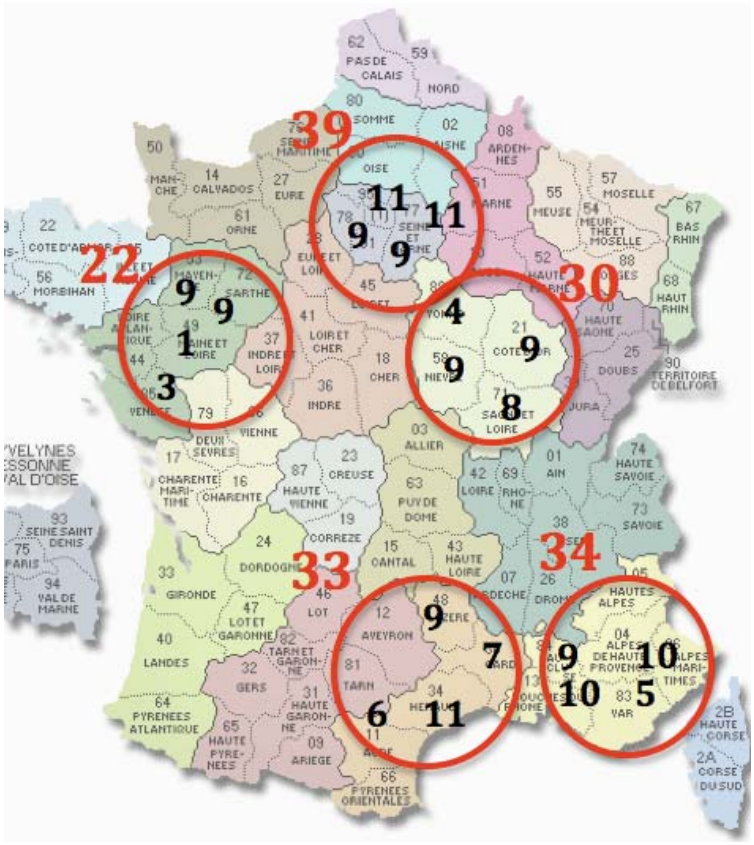


2. La situation géographique

Les médecins investigués étaient installés dans 101 communes différentes réparties dans 20 départements de façon homogène au sein de 5 régions de France : 39 (25%) répondants installés en Ile de France, 36 (21%) en Provence-Alpes Côte d'Azur, 33 (21%) en Languedoc-Roussillon, 31 (19%) en Bourgogne. Le Pays de la Loire a compté le moins de répondants avec 22 (14%) médecins. 2 médecins n'ont pas spécifié leur région d'installation.

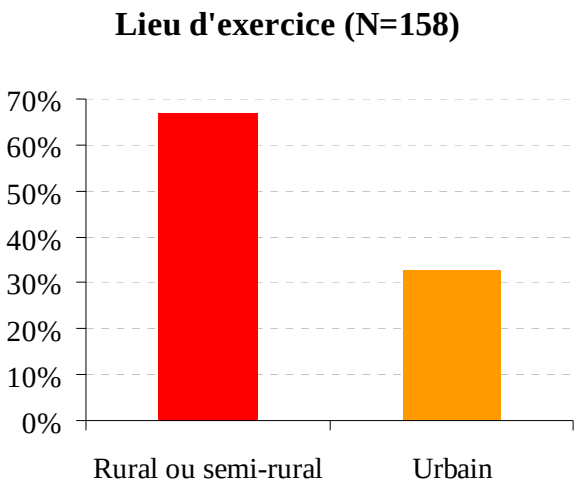
Région (N=161)





3. Le lieu d'exercice

L'exercice rural ou semi-rural était le lieu d'exercice le plus représenté avec 106 (67%) médecins contre 52 (33%) médecins exerçant en milieu urbain. 3 médecins n'ont pas répondu à cette question.



4. Le mode d'exercice

Les médecins exerçaient soit en groupe (n=69, 49%) soit en solo (n=72, 51%). 20 médecins n'ont pas répondu à cet item. 20 (13%) médecins dans notre échantillon étaient maîtres de stage et 2 (1%) exerçaient une médecine particulière (homéopathie, acupuncture…).

5. Comparaison des caractéristiques de l'échantillon à celles de la population générale des médecins généralistes français

Les caractéristiques de notre échantillon de médecins répondants sélectionnés au hasard sont comparables à celles de la population nationale de médecins généralistes français, excepté la proportion de médecins généralistes à exercice particulier qui s'avère être significativement plus faible dans notre échantillon que dans la population nationale.

Tableau 1 - Caractéristiques des médecins ayant répondu au questionnaire sur les antiviraux au cours de la grippe A(H1N1)2009

	Population interrogée		**Population nationale***	**p**
	N	**%**	**%**	
Sexe (N=151)				
Hommes	106	70,20%	67,00%	0,44
Femmes	45	29,80%	33,00%	0,44
Age (N=161)				
30-40 ans	27	16,77%	16,00%	0,75
40-50 ans	38	23,60%	27,60%	0,29
50-60 ans	67	41,61%	39,40%	0,57
> 60 ans	29	18,01%	17,10%	0,75
Mode d'exercice				
Rural ou semi rural (< 100 000 hab.) (N=158)	106	67,09%	66,31%	0,8
Exercice en groupe (N=141)	69	48,94%	43,79%	0,23
MEP (N=161)	2	1,24%	12,50%	p < 0,05
Maîtres de stage (N=161)	20	12,42%	9,5%**	0,22

* Pourcentage de médecins généralistes, en France métropolitaine, selon les données de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) 2010.

** Pourcentage de médecins généralistes enseignants « Maîtres de Stage » en France métropolitaine, selon le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) 2010.

III) Pratiques déclarées sur l'usage des antiviraux au cours de la grippe A(H1N1) 2009 et la grippe saisonnière

40 (25%) médecins ont déclaré ne pas avoir prescrit « du tout » d'INA pendant la grippe A(H1N1) 2009. 110 (69%) ont déclaré en prescrire « parfois » et 10 (6%) « souvent ».
98 (61%) ont déclaré ne pas prescrire « du tout » d'INA pendant la grippe saisonnière contre 59 (37%) « parfois » et 3 (2%) « souvent ».
17 (11%) médecins utilisent « parfois » la forme inhalée du *zanamivir* et 1 (1%) médecin l'utilise « souvent ».

Tableau 2 - Pratiques déclarées des médecins généralistes au cours de la grippe A(H1N1)2009

	Pas du tout		**Parfois**		**Souvent**	
	N, (%)	[IC95%]	n, (%)	[IC95%]	n, (%)	[IC95%]
Prescription d'antiviraux lors de la pandémie grippale 2009	40 (25)	[18-32]	110 (69)	[62-76]	10 (6)	[2-10]
Prescription de la forme inhalation orale de Zanimivir	142 (89)	[84-94]	17 (11)	[6-15]	1 (1)	[0-2]
Habitude de prescription lors d'épisode de grippe saisonnière	98 (61)	[53-68]	59 (37)	[30-45]	3 (2)	[0-4]

IV) Motifs de prescription des INA pendant la grippe A (H1N1)2009

1. Agir sur la durée des symptômes

Sur les 135 médecins ayant répondu à cet item, « agir sur la durée des symptômes » est de faible importance pour 51 (38%) d'entre eux, de moyenne importance pour 39 (29%) d'entre eux et de forte importance pour 44 (33%) d'entre eux .

2. Agir sur la contagiosité

« Agir sur la contagiosité » est un motif de faible importance pour 54 (43%) médecins des 128 ayant répondu à cet item, de moyenne importance pour 45 (35%) médecins et enfin de forte importance pour 28 (22%) médecins.

3. Diminuer le risque de complications

Ce motif de prescription a été repris par 133 médecins et estimé de faible importance pour 48(36%) d'entre eux, de moyenne importance pour 35(26%) d'entre eux et de forte importance pour 50 (38%) d'entre eux.

4. Satisfaire la demande du patient

« Satisfaire la demande du patient » a été peu suivi par les médecins répondants : parmi les 123 médecins répondants à cet item, 83(67%) l'ont évalué comme étant un motif de faible importance, 29(24%) de moyenne importance et seulement 11(9%) de forte importance.

5. Appliquer les recommandations des autorités de santé

Sur les 131 médecins ayant répondu, « appliquer les recommandations des autorités de santé » est de faible importance pour 58(44%) d'entre eux, de moyenne importance pour 40(31%) d'entre eux et de forte importance pour 33(25%) d'entre eux.

Tableau 3 - Motifs de prescription des antiviraux spécifiques de la grippe au cours de la grippe A(H1N1)2009

Prescription d'antiviraux spécifiques de la grippe pour :	**Faible importance** n (%)	**Moyenne importance** n (%)	**Forte importance** n (%)
Agir sur la durée des symptômes (N=135)	51 (38)	39 (29)	44 (33)
Agir sur la contagiosité (N=128)	54 (43)	43 (35)	28 (22)
Agir sur les complications (N=133)	48 (36)	35 (26)	50 (38)
Satisfaire la demande du patient (N=123)	83 (67)	29 (24)	11 (9)
Appliquer les recommandations des Autorités de Santé (N=131)	58 (44)	40 (31)	33 (25)

Au total, les motifs de prescription des INA cités préférentiellement par les médecins ont été « agir sur le risque de complications » (forte importance pour 38% des 133 répondants) suivi de « agir sur la durée des symptômes » (forte importance pour 33% des 135 répondants) puis de « agir sur la contagiosité » (forte importance pour 22% des 128 répondants). En revanche, « appliquer les recommandations des Autorités de Santé » a été très peu pris en compte, puisque 44% des 131 répondants l'ont qualifié de faible importance. 77 (48%) des médecins ont déclaré à ce sujet avoir été en difficulté avec ces recommandations.

De la même façon, 67% des 123 répondants ont considéré que « satisfaire la demande du patient » était de faible importance.

V) Les freins à la prescription d'INA pendant la grippe A(H1N1)2009

Les réserves de prescription ont été émises par 152 (94%) des médecins répondants. Ces réserves portaient principalement sur l'efficacité des INA (64%) et le rapport bénéfice/risque (52%) devant la tolérance (29%) et le risque d'émergence de virus résistants aux INA (28%).

Les difficultés rencontrées à l'application des recommandations officielles étaient essentiellement dues aux « variations des recommandations » (83%, 69/83), au « manque de spécificité des critères cliniques de grippe » (48%, 40/83), et à la « complexité de ces recommandations » (45%, 37/83). La « prise en charge trop tardive de l'épisode grippal », « faire accepter la prise d'INA à leurs patients » et « l'accès aux textes officielles » ont été peu citées (respectivement 25%, 21/83 ; 5%, 4/83 ; 14%, 12/83).

Tableau 4 - Réserves et difficultés rencontrées à la prescription d'INA

	n (%)
Les réserves concernant la prescription d'antiviraux portaient essentiellement sur :	
leur efficacité	97 (64)
leur tolérance	44 (29)
Le rapport bénéfice-risque défavorable	79 (52)
Le risque d'émergence de résistances	43 (28)
Les difficultés rencontrées à l'application des recommandations concernaient :	
l'accès aux textes officiels	12 (14)
La complexité de ces recommandations	37 (45)
les variations des recommandations	69 (83)
La prise en charge trop tardive de l'épisode grippal	21 (25)
La difficulté à faire accepter la prise d'INA à leurs patients	4 (5)
Le manque de spécificité des critères cliniques de grippe	40 (48)

VI) Attitudes déclarées sur les mesures préventives associées à la grippe A(H1N1)2009

1. Couverture vaccinale des médecins

La couverture vaccinale des médecins a été plutôt bonne mais est restée insuffisante. 100 (62%) médecins ont déclaré s'être fait vacciner contre la grippe A(H1N1)2009 contre 60 (38%) qui ont déclaré ne s'être pas fait vacciner. 1 médecin n'a pas répondu à cette question.

2. Conseil de vaccination aux patients

La majorité des médecins (116 soit 73%) ont conseillé la vaccination contre la grippe A(H1N1)2009 à leurs patients contre 42 (27%) qui ne l'ont pas fait. 2 médecins n'ont pas répondu à cette question.

3. Modification de l'organisation du cabinet

Les mesures d'hygiène pouvant être mises en place au cabinet médical (aménagement de plages horaires pour les patients grippés, port de masque…) ont été suivies par 64 (40 %) des médecins contre 96 (60%), qui n'ont pas modifié leur cabinet.

Tableau 5 – Attitudes déclarées sur les mesures préventives par les médecins généralistes au cours de la grippe A(H1N1)2009

	Oui n, (%) [IC95%]	**Non** n, (%) [IC95%]
A conseillé la vaccination contre la grippe A(H1N1)2009 aux patients *(N=159)*	117 (74) [67-80]	42 (27) [20-33]
S'est fait vacciner lui-même contre la grippe A(H1N1)2009 *(N=160)*	100 (62) [55-70]	60 (38)[30-45]
A modifié l'organisation de son cabinet (disposition, horaires, masques...) *(N=161)*	64 (40) [32-48]	97 (60) [52-68]

VII) Sources d'information

Les sources d'information ayant permis aux 161 médecins répondants de se forger une opinion sur l'usage des INA ont été d'abord la presse professionnelle (61%) puis l'expérience

personnelle (60%) (*tableau 8*). Seulement 7% des répondants ont été influencés par un article en particulier dont la revue la plus citée est « Prescrire ».

Les autres sources d'information ont été largement moins contributives : séance de formation médicale continue (FMC) sur la grippe (33%), recommandations officielles (27%) et presse grand public (1%).

VIII) Evolution de l'opinion des médecins répondants sur l'usage des INA

149 (93%) des médecins répondants n'ont pas modifié leur opinion sur les INA durant la vague pandémique contre 12 (7%) médecins. 73(45%) des médecins pensent prescrire des INA lors de la prochaine vague pandémique contre 47 (29%) qui ne pensent pas en prescrire. 41(26%) des médecins n'ont pas su répondre à cette question.

Tableau 6 - Evolution des opinions des médecins généralistes après l'expérience de la pandémie A(H1N1) 2009

	Oui ppe	**Non** n, (%) [IC95%]	**NSP** n, (%) [IC95%]
Pense prescrire des antiviraux lors de la prochaine vague de grippe *(N=161)*	73 (45) [38-53]	47 (29) [22-36]	41 (26) [19-32]
A modifié son opinion sur les antiviraux durant la vague pandémique *(N=161)*	12(7) [3-12]	149 (93) [88-97]	

Pour la majorité des médecins (n=73/78, 94%), les patients à risque de grippe grave et leur entourage sont la principale cible des antiviraux. Seulement 6% ont déclaré qu'ils en prescriront à tous les patients grippés et leur entourage.

Tableau 7 - Patients cibles des antiviraux potentiellement prescrits lors d'une prochaine épidémie de grippe

	n	**%**
Uniquement aux patients à risque de grippe grave et à leur entourage	73	94%
A tous les patients grippés et à leur entourage	5	6%

IX) Détermination des facteurs associés à la prescription des INA pendant la vague pandémique de 2009

1. Caractéristiques sociodémographiques

Ni l'âge, ni le sexe, ni le mode d'exercice (milieu rural ou semi rural, exercice solo, médecine particulière) ne sont des facteurs déterminants de la prescription d'INA.

Le fait d'être maître de stage semble s'associer à moins de prescriptions, mais sans significativité statistique (45% vs 22%, p=0,53).

Les médecins de Bourgogne et du Pays de la Loire sont significativement plus réfractaires à la prescription d'INA que ceux d'Ile-de-France, de la région PACA et du Languedoc-Roussillon (respectivement 37% et 41% contre 20%, 18% et 12%, p=0,047).

2. Attitudes déclarées par rapport à la prescription antérieure et future d'INA

L'habitude de prescription pendant la grippe saisonnière et le fait de penser en prescrire pour une prochaine épidémie sont des attitudes significativement associées à la prescription d'INA pendant la grippe pandémique (respectivement p=0,008 et p<0,001).

3. Attitudes préventives

S'être fait vacciner, avoir conseillé la vaccination aux patients et avoir modifié l'organisation du cabinet sont significativement associés à la prescription déclarée d'INA pendant la grippe pandémique (respectivement p=0,044, p=0,007, p=0,004).

4. Sources d'opinion sur les INA

Aucune source d'information particulière n'a influencé de façon significative l'opinion des médecins prescripteurs. Les difficultés rencontrées avec les recommandations officielles n'ont pas influencé la prescription d'INA (p=0,815).

5. Analyse multivariée

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le type d'exercice médical rural ou urbain, seul ou en groupe, la prescription d'antiviraux en situation d'épidémie , la vaccination et le conseil de vaccination aux patients, la modification de l'organisation du cabinet médical et la perception de difficultés face aux recommandations, l'analyse multi-variée a mis en évidence que la prescription d'INA en situation épidémique était le principal facteur prédictif de prescription d'INA en situation pandémique (OR=3,23 [95% IC 1,3-8,8].

Tableau 8 - Comparaison des prescripteurs d'antiviraux « parfois ou souvent » aux non prescripteurs « pas du tout » pour chacune des variables. Analyse uni-variée (Chi2) et multi-variée. Odd ratios ajustés calculés à partir d'une régression logistique (résultats présentés pour uniquement les variables retenues)

	Non Prescripteurs		**Prescripteurs**		**p (X^2)**	**OR ajusté**	**p**
Caractéristiques	**n**	**(%)**	**N**	**(%)**			
Sexe Masculin	30	75	76	62,8	0,223	0,63 [0,24-1,5]	0,3297
Age < 50 ans	14	35	51	42,2	0,540	1,3 [0,56-3,14]	0,6907
MEP	0	0	2	1,7	0,996		
Maître de stage	9	22,5	11	9,1	0,051		
Exercice rural	27	67,5	79	65,3	0,950	0,83 [0,34-1,97]	0,6988
Exercice seul	17	42,5	55	45,5	0,887	1,29 [0,56-3,0]	0,5592
Régions							
Ile-de-France	9	22,5	30	24,8	0,065		
Bourgogne	11	27,5	20	16,5			
PACA	6	15	30	24,8			
Languedoc-Roussillon	4	10	29	24,0			
Pays de la Loire	9	22,5	13	10,7			
Attitudes							
Habitudes de prescription pour la grippe saisonnière	8	20	55	45,5	**0,008**	3,23 [1,3-8,8]	**0,0134**
Prescription pour une pro-chaine épidémie	6	15	65	53,7	**< 0,001**		
A conseillé la vaccination contre la grippe 2009	22	55	95	78,5	**0,007**	2,18 [0,73-6,6]	0,1605
S'est lui-même fait vacciner contre la grippe	19	47,5	81	66,9	**0,044**	1,14 [0,4-3,2]	0,8037
A modifié l'organisation de son cabinet	10	25	54	44,6	**0,044**	1,68 [0,69-4,2]	0,2570
En difficulté face aux re-commandations	18	45	59	48,8	**0,815**	1,12 [0,49-2,55]	0,7831
Sources d'opinion sur les antiviraux							
Sa propre expérience	20	50	76	62,8	0,212		
Des formations sur la grippe	15	37,5	38	31,4	0,605		
Un article ou communiqué précis	2	5	9	7,4	0,866		
L'entourage	2	5	12	9,9	0,526		
La presse professionnelle	27	67,5	72	59,5	0,475		
Les recommandations offi-cielles	5	12,5	29	32,2	0,080		

CHAPITRE N° 4

DISCUSSION

I) Limites et qualités de l'enquête

1. Constitution de l'échantillon

La sélection des médecins généralistes dans notre étude a été réalisée par tirage au sort, selon une méthode d'échantillonnage à 4 degrés (régions, départements, codes postaux, noms des médecins). La méthode de sélection a été rigoureuse : le tirage au sort s'est fait à chaque degré en utilisant une seule et même fonction aléa sur Excel®. Ainsi nous avons laissé une chance égale à chacun d'être inclus dans l'échantillon.

Cette sélection au hasard s'est faite sur l'ensemble du territoire français. Nous avions pensé à interroger les maitres de stage de la faculté Paris 5 ou encore les membres de l'Union Régionale des Médecins Libéraux (URML) d'Ile de France. Mais, nous ne voulions pas multiplier les études déjà réalisées auprès de ces groupes de médecins très sollicités et cherchions à nous affranchir d'un biais de sélection : en effet, ces médecins impliqués à la faculté ou dans l'URML d'Ile de France sont très au fait des données de l'*Evidence Based Medicine* et de la polémique autour des INA. Nous avons donc cherché à élargir notre champ d'investigation, afin d'obtenir une vision plus nationale de l'opinion et des pratiques de la population générale des médecins généralistes français vis-à-vis des INA. Par cette méthode de constitution de l'échantillon, notre étude a tenté d'être la plus représentative possible.

Le nombre de médecins ayant accepté de participer à l'enquête et de me confier leur adresse email pour recevoir le questionnaire s'est avéré très encourageant : 338 médecins sur 560 soit 60% de taux de participation prévisible initialement. Malheureusement, le taux de participation finale a été assez faible : 29% sur les 560 médecins de départ. Plusieurs raisons peuvent expliquer cet échantillon restreint de répondants :

- Pour des raisons de faisabilité (facteur temps, un seul investigateur pour mener les

appels auprès des 560 médecins), le seuil du nombre de médecins à contacter n'a pas été augmenté et le nombre d'appels maximum avant abandon a été fixé à 3.

- L'enquête a été réalisée entre le 15 juillet et le 15 septembre 2010, c'est à dire en pleine période de vacances d'été pour 13% des médecins sélectionnés.
- La méthode de web-questionnaire a exclu des médecins n'utilisant pas internet et ayant pourtant accepté de participer à l'enquête, soit 9% des médecins.
- Enfin, les non-répondants au questionnaire envoyé n'ont pas été relancés.

Si le nombre de médecins répondants avait été plus important, certains résultats auraient gagné en significativité.

2. Caractéristiques de l'échantillon des médecins généralistes répondants

Les médecins ont été tirés au sort, ce qui implique qu'ils soient, en théorie, représentatifs des médecins généralistes français. Nous ne connaissons pas les caractéristiques des non répondants. Sont-ils différents des médecins répondants ? Nous ne pouvons pas le savoir. Cependant, les caractéristiques des médecins répondants sont comparables à celles de la population nationale des médecins généralistes français, d'après le rapport de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) au 1er janvier 2010 [79]. Même si les médecins répondants ont été peu nombreux, nous pouvons penser légitimement que cet échantillon est représentatif des médecins généralistes français.

En revanche, la proportion de médecins généralistes ayant un mode d'exercice particulier (MEP) dans notre échantillon est moindre : 1% contre 11% d'après les chiffres du rapport de 2006-2007 sur la médecine générale de l'Observatoire National de la Démographie des Professionnels de Santé (ONDPS) [80]. Ce faible effectif peut être en partie expliqué par la méthode de constitution de l'échantillon, à partir du site web des pages jaunes, qui avait pour seul objet « médecin généraliste ». S'il a été montré que les médecins généralistes MEP sont plus réfractaires à la vaccination que leur confrères [81], leur attitude vis-à-vis des INA pendant la pandémie est inconnue. Il est possible de penser, malgré tout, qu'avec un faible effectif de médecins MEP, par nature peu prescripteurs de médicaments allopathiques, notre enquête a pu surévaluer le taux de prescription d'INA. L'exercice de MEP n'a cependant pas influencé la prescription d'INA en analyse uni variée.

Il faut noter par ailleurs que l'activité mixte, c'est-à-dire à la fois libérale et hospitalière, n'a pas été précisée par le questionnaire. Pourtant, cette information supplémentaire aurait pu être identifiée comme un facteur influençant les prescriptions d'INA. En effet, les médecins exerçant en milieu hospitalier sont plus fréquemment confrontés à des formes sévères de grippe.

3. Pertinence du questionnaire

L'outil de l'enquête est un questionnaire qui s'est voulu simple et rapide. J'ai mis d'ailleurs en avant cette qualité dans mon message de présentation de l'enquête à chaque médecin contacté. Cette qualité est importante pour le médecin toujours surchargé de travail. Ce questionnaire comportait seulement 13 items avec quelques questions ouvertes mais surtout des questions fermées à choix multiples. Ce type d'enquête quantitative permet d'interroger un grand nombre de médecins, d'obtenir une vision plus globale de leurs opinions et de leurs pratiques en ayant des données chiffrées, en les comparant et en recherchant des déterminants éventuels.

Mais le point faible de ce type d'enquête de sondage d'opinion est qu'elle repose sur des données déclaratives. Cela suggère un biais de mémoire : Si les connaissances et les opinions peuvent être jugées comme étant valides dans le cadre d'un sondage d'opinion, les pratiques déclarées d'une période passée il y a 6 mois ne sont, en revanche, pas forcément le reflet de la réalité.

Le questionnaire a cherché à évaluer les opinions et les pratiques des médecins généralistes par rapport à l'usage des INA pendant la pandémie de 2009. Après analyse des résultats, nous nous sommes rendu compte que certaines questions supplémentaires auraient permis de répondre plus précisément à notre problématique :

- La perception de la gravité de la pandémie.
- La perception et les pratiques des médecins en fonction de l'évolution des recommandations pendant la pandémie. En effet, le questionnaire ne distingue pas les 2 phases dans l'évolution des recommandations pour l'usage des INA en ambulatoire : première phase pour une prescription limitée aux personnes présentant des facteurs de risque, puis seconde phase après le pic épidémique pour une prescription élargie à toutes les personnes grippées.

- Les objectifs de prescription (distinction entre traitement curatif et prophylactique) et le type de patients traités (avec ou sans facteur de risque).

Une recherche qualitative préalable « exploratoire », au moyen d'entretiens personnalisés et/ou en groupe, aurait peut-être permis de soulever ces questions manquantes. Les réponses aux questions qualitatives n'ont pas été exploitées parce qu'elles étaient inhomogènes. Mais dans une recherche qualitative, elles auraient permis d'affiner notre questionnaire

II) Discussion des résultats

1. Réticence globale des médecins généralistes interrogés à la prescription d'INA

A la lecture de la presse professionnelle, les INA ne bénéficiaient pas d'un *a priori* favorable auprès du corps médical avant la pandémie A(H1N1)2009. Au cours de la pandémie, différents communiqués de presse ont été publiés par des groupes d'experts médicaux, en réaction aux directives de la DGS, qui recommandait, quelques jours après le pic d'incidence du virus A(H1N1)2009, l'utilisation systématique des INA pour tous les sujets présentant un syndrome grippal quel que soit le terrain. Parmi eux, la revue *Prescrire* écrivait en tête d'article : « Grippe H1N1v : ne pas compter sur les antiviraux ».

Les données recueillies à l'issue de notre enquête rétrospective, réalisée en période post-pandémique, nous confirment que les médecins généralistes sont globalement réticents à la prescription d'INA dans la prise en charge de la grippe et qu'ils n'ont pas suivi les recommandations de la DGS durant la pandémie: en effet, un quart des médecins interrogés déclarent ne pas en avoir prescrit « du tout » pendant la pandémie A(H1N1)2009 et 61% déclarent ne pas en prescrire « du tout » pendant les épidémies saisonnières. De même, après l'expérience de cette crise sanitaire, près d'un quart des médecins déclarent qu'ils ne prescriront pas d'INA à l'occasion des prochaines épidémies de grippe et un autre quart ne savent pas s'ils en prescriront. Ces résultats s'opposent à ceux de la seule étude ayant évalué la prescription d'INA par les médecins généralistes en période saisonnière, même si la méthodologie n'est pas comparable: Il s'agit de l'étude de Gaillat [66] qui a montré 85% de prescripteurs contre 15% de non prescripteurs pendant la saison de grippe 2002-2003.

Les principaux freins à la prescription retenus par cette enquête sont le doute sur l'efficacité et une balance bénéfice-risque jugée défavorable. Ces réserves exprimées par notre échantillon rejoignent les conclusions des différentes méta-analyses publiées fin 2009 et largement citées dans la presse professionnelle. 2 d'entre elles ont été fréquemment mentionnées dans les avis

des experts. La méta-analyse de Jefferson et al. [44] met en évidence un gain modeste du traitement par INA sur la durée des symptômes de grippe, à condition d'être administré dans les 48 premières heures après le début des symptômes et à un manque de données prouvant leur efficacité sur la prévention des complications. La méta-analyse de Burch et al. [48] a également considéré que le bénéfice de l'*oseltamivir* était discutable sur la diminution de la durée des symptômes : moins 0,55 jour chez les patients en bonne santé et moins 0,74 jour chez les sujets à risque. Dans cette synthèse, l'auteur conclut aussi à l'absence de preuve d'efficacité sur la prévention des complications, des hospitalisations et de la mortalité.

La confiance des médecins généralistes en cette classe thérapeutique n'est donc pas absolue mais les études observationnelles réalisées au cours de la pandémie pourraient faire évoluer leur opinion. En effet, les résultats de ces études semblent plutôt en faveur d'une efficacité curative des INA sur la survenue des complications et sur la mortalité, à condition qu'ils soient prescrits dans les 48 premières heures après le début des symptômes. Je détaillerai ces études plus loin.

2. Limite du diagnostic clinique de la grippe

Les médecins généralistes interrogés ont également exprimé une autre limite de prescription. Le manque de spécificité des critères cliniques de la grippe a été, pour près de 50% d'entre eux, un obstacle à l'application des recommandations officielles. Cette information soulève la problématique du diagnostic de la grippe en médecine ambulatoire. Le syndrome grippal n'est pas spécifique de la maladie grippale et peut se présenter à l'occasion d'infections respiratoires causées par d'autres virus. Le diagnostic est clinique et les outils de diagnostic virologique rapide ne sont pas encore généralisés dans la pratique de la médecine générale ambulatoire. Combien de syndromes grippaux faut-il traiter par un INA pour effectivement traiter une grippe ?

3. Difficultés d'instaurer de nouvelles habitudes de prescription

Seulement 6% des médecins déclarent avoir prescrit « souvent » des INA pendant la grippe A(H1N1)2009 et 69% déclarent en avoir prescrit « parfois ». Nous ne savons pas dans quelles indications ils ont été prescrits. Mais la motivation première de ces prescripteurs est l'action sur le risque de complications et sur la durée des symptômes.

Dans l'étude de Gaillat [66], la prescription d'INA pour la grippe saisonnière était

significativement associée à une perception de la gravité de la maladie et à une information médicale récente sur la grippe. La perception de la grippe n'a pas été évaluée dans notre questionnaire mais la grippe A (H1N1)2009 semble avoir été perçue comme une maladie peu grave si l'on s'en tient aux quelques témoignages des médecins répondants et au rapport du CNGE. Une étude menée en novembre 2009 auprès de la population générale [82] a révélé que la grippe A(H1N1)2009 a été perçue comme une maladie bénigne ou peu sévère pour 64,5% des personnes interrogées. Ces données pourraient expliquer en partie la faible prescription d'INA des médecins généralistes répondants, dans l'hypothèse que leur opinion suivait celle de l'opinion publique. En revanche, dans notre enquête, les formations sur la grippe et les recommandations de la DGS au cours de la pandémie ont peu influencé l'opinion des médecins.

Le principal déterminant associé à la prescription d'INA et mis en évidence par cette enquête en analyse multi-variée a été la prescription antérieure d'INA en période épidémique. Ce qui signifie que les médecins qui ont prescrit des INA pendant la grippe pandémique ont l'habitude d'en prescrire pendant les épidémies de grippe saisonnière et en prescriront probablement lors des prochaines épidémies. Ces résultats rejoignent ceux de Schwartzinger et al. [82] qui ont montré que les médecins qui souhaitaient se vacciner contre la grippe A(H1N1)2009 sont ceux qui se vaccinent habituellement contre la grippe saisonnière.

Cela témoigne de l'attachement des médecins à leurs habitudes de pratiques, confirmé par le fait que plus de 90% des médecins dans notre enquête déclarent ne pas avoir modifié leurs opinions sur les INA après la vague de pandémie grippale.

4. Engagement des médecins généralistes dans la politique de prévention contre la grippe

Notre étude permet de constater que 62 % des médecins répondeurs déclarent s'être fait vacciner contre la grippe A(H1N1) 2009. A notre connaissance, il n'existe actuellement pas de données sur la proportion de médecins généralistes s'étant effectivement fait vacciner. Cependant, ces résultats sont concordants avec l'enquête de Schwartzinger et al. réalisée entre juin et septembre 2009, montrant que 61,7% des médecins interrogés souhaitaient se faire vacciner contre la grippe A.

Cette couverture vaccinale des médecins généralistes estimée pendant la grippe A(H1N1)2009 est en fait stable par rapport aux épidémies saisonnières des années précédentes : 66% des médecins généralistes ont déclaré s'être fait vacciné pendant la saison 2004-2005 [29]. Ce

résultat rejoint l'idée de l'attachement des médecins à des habitudes de pratiques.

En analyse uni-variée, les mesures de prévention préconisées pour lutter contre cette pandémie grippale (vaccination du médecin, conseil de vaccination des patients et modification du cabinet médical) étaient significativement associées à la prescription d'INA. En analyse multi-variée, probablement du fait du faible échantillon, ces résultats perdent de leur significativité, mais suggèrent malgré tout que les médecins prescripteurs d'antiviraux ont une attitude préventive contre la grippe A(H1N1)2009 plus engagée que les non-prescripteurs.

III) Résultats des principales études menées pendant la grippe A(H1N1)2009 sur l'utilisation des INA

1. Efficacité en traitement curatif

La pandémie a donné lieu à de multiples publications portant sur l'expérience acquise de l'utilisation des INA. Une synthèse sur l'apport de ces études observationnelles a été faite à la demande de l'HCSP et rapporte des informations essentiellement sur l'usage de l'*oseltamivir* chez des patients hospitalisés [49].

Dans la population générale

Dans l'une des toutes premières études observationnelles de Dominguez-Cherit au Mexique [83], le traitement par INA chez 58 patients sévèrement atteints et hospitalisés en réanimation a été significativement associé à un meilleur taux de survie (OR=8,5 ; 95%IC [1,2-62,8]).

La revue des 99 premiers cas de grippe A(H1N1)2009 confirmés et hospitalisés à New York city a mis en évidence une réduction significative de la durée médiane d'hospitalisation des patients (2 jours versus 3 jours, p=0,03), en cas de traitement par *oseltamivir* débuté dans les 2 jours après le début des symptômes [84].

Une expérience plus large aux Etats Unis à propos de 272 patients hospitalisés en mai 2009 a montré que l'initiation du traitement par INA dans les 2 jours suivant le début des symptômes était la seule variable en analyse multi-variée associée à une évolution favorable [85].

Une étude rétrospective chinoise de 1291 patients hospitalisés pour grippe A(H1N1)2009 [86] a montré que le traitement par *oseltamivir* avait significativement protégé les patients de l'apparition de signes radiologiques de pneumopathie (OR=0,12 ; 95% IC [0,08-0,18]) et que

l'initiation précoce du traitement (48 heures) était significativement associée à une diminution de la durée de la fièvre.

L'expérience chilienne rapportée par Torres est intéressante [87]: les auteurs expliquent par une politique de santé agressive (traitement antiviral précoce prescrit chez 99,7% des cas de grippe A(H1N1) rapportés) leur faible nombre de cas hospitalisés (98% de traitement en ambulatoire), le faible nombre de cas admis en réanimation (11 sur 198 cas hospitalisés) et l'absence de décès.

Chez la femme enceinte

La grossesse est un facteur de risque d'hospitalisation, de morbidité et de mortalité pour les grippes saisonnières et pandémiques. Plusieurs études plaident en faveur d'un bénéfice du traitement précoce par INA sur le risque de passage en réanimation et sur la mortalité.

Une série de 788 femmes enceintes d'avril à août 2009 a montré qu'un traitement tardif par INA, au-delà de 4 jours après le début des symptômes, est associé à une augmentation du taux d'admission en réanimation (56,9 % *vs* 9,4 %. RR 6,0 ; IC 95 % 3,5-10,6) et une mortalité supérieure (27 % *vs* 0,5 % : RR 53,5 ; 95 % CI, 7,3-391,7) par rapport à un traitement précoce dans les 48 heures [88].

Chez les immunodéprimés

L'étude multicentrique de Kumar [89] réalisée dans 26 centres de transplantation (21 aux Etats Unis, 4 au Canada et 1 aux Pays Bas) a permis d'évaluer 242 adultes et enfants transplantés et ayant une grippe A(H1N1)2009 confirmée. En analyse multi-variée, le traitement précoce avant 48 heures par un INA tend à réduire le risque d'admission en réanimation (p=0,07), réduit le risque d'admission à l'hôpital (p= 0,049).

Efficacité sur l'excrétion virale

426 patients infectés par le virus A(H1N1)2009 en quarantaine dans 61 hôpitaux en Chine ont été évalués [90]. Le traitement par *oseltamivir* était débuté dans les 48 heures après le début des symptômes pour 254 personnes. L'excrétion virale au-delà de 5 jours de traitement était significativement supérieure pour les patients dont le traitement avait été débuté au-delà de 48 heures de symptômes (OR 4,46, 95%IC [2,58-7,72], p<0,001).

321 personnes infectées par le virus A(H1N1)2009 ont bénéficié de prélèvements répétés lors de la période de confinement au Vietnam [91] permettant d'évaluer la durée d'excrétion du virus. Celle-ci était réduite en cas de traitement par *oseltamivir* débuté le premier jour, soit 2,0

jours (IC 95 % 1,5 – 2,5) *vs* 2,8 jours (IC 95 % 2,3–3,2), 2,7 jours (IC 95 % 2,3–3,1), 2,6 jours (IC 95 % 2,1–3,1), et 2.6 jours (IC 95 % 1.9–3.3), pour des délais de mise sous traitement de 1, 2, 3, et 4 jours, respectivement.

2. **Efficacité en traitement prophylactique**

L'efficacité de l'*oseltamivir* en chimio-prophylaxie post –exposition (75 mg une fois par jour pendant 10 jours débuté dans les 10 jours après le contact) a été évaluée à Singapour à l'occasion de 4 foyers d'infection par le virus A(H1N1)2009 dans les casernes militaires lors de la période initiale de confinement [92]. 1100 personnels ayant été en contact avec un cas confirmé de grippe A(H1N1)2009 ont bénéficié d'une prophylaxie. 75(6,4%) d'entre eux étaient infectées avant l'intervention et 7(0,6%) l'ont été après. Le taux global de reproduction (nombre de nouveaux cas faisant suite au cas index) a été significativement réduit de 1,91 (95%IC [1,5-2,36]) à 0,11 (95%IC [0,05-0,20]).

La transmission japonaise domestique du virus A(H1N1)2009 et l'impact d'une prophylaxie post-exposition prescrite à tous les contacts vivant sous le même toit d'un cas index ont été évalués à Osaka, au Japon en mai 2009 [93]. Le taux d'attaque secondaire chez les contacts était de 26,1% en l'absence de prophylaxie versus 0,6% en cas de prophylaxie post-exposition ($p<0,001$, RR=0,23 ; 95%IC [0,005- 0,100]). L'efficacité protectrice calculée était de 98%.

3. Tolérance

Une étude réalisée en mai 2009 a suivi 95 enfants pour qui l'*oseltamivir* a été prescrit à visée préventive. 89% en ont pris au moins une fois, 66% ont suivi les 10 jours de traitement, 53% ont rapporté des effets indésirables dont 40% des effets gastro-intestinaux et 18% des effets neuro-psychiatriques bénins (troubles de la concentration, troubles du sommeil…) [94].

La commission nationale de pharmacovigilance n'a pas relevé de nouvel effet indésirable lors de la pandémie de 2009. Les principaux effets indésirables signalés ont été des troubles digestifs, cutanés, psychiatriques et neurologiques.

4. Résistance du virus A(H1N1)2009

D'après les données virologiques post pandémique issues des CNR, le virus A(H1N1) 2009 est resté stable. Au total sur 1983 virus isolés, seulement 11 ont présenté une résistance à l'*oseltamivir*. Pour 10 d'entre eux, il s'agissait de virus retrouvés chez des sujets

immunodéprimés (immunosuppression pour greffe d'organe ou pathologie hématologique) traités par *oseltamivir*.

5. Synthèse des résultats et limites de ces études

Les données observationnelles concernant l'utilisation des INA pendant la grippe A(H1N1)2009 plaident donc en faveur d'une efficacité curative de ces médicaments en termes de prévention des complications et des formes graves, d'hospitalisation et de décès. Cette efficacité est retrouvée chez les sujets à risque, en particulier les femmes enceintes et les immunodéprimés, et au cours des formes sévères. Elle est directement corrélée à la précocité du traitement par rapport au début des manifestations cliniques. Le délai de mise en route admis est de 48 heures après les premiers signes. Ces études ont également montré une efficacité en prophylaxie ambulatoire en réduisant le risque de transmission domestique.

Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence et méritent d'être confirmés. La méthodologie de ces études est critiquable. La quasi-totalité des études n'ont pas été dessinée *a priori* pour la démonstration de l'efficacité des INA. De plus, des résultats négatifs pourraient ne pas avoir été publiés, les auteurs ayant toujours tendance à publier des résultats positifs.

IV) Nouvelles recommandations des autorités sanitaires

Les autorités sanitaires internationales et nationales semblent avoir tirés partie de ces résultats plutôt encourageants et ont établi de nouvelles recommandations sur l'usage des antiviraux.

1. Aux Etats-Unis

Le rapport MMWR des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publié en janvier 2011 [50] donne les nouvelles recommandations de l'usage des INA en cas d'épidémie de grippe, en s'appuyant sur les dernières données d'efficacité.
La prescription d'un traitement par INA chez un patient ayant une grippe probable ou confirmée est recommandée le plus tôt possible si:

- le patient est hospitalisé
- le patient présente des signes de gravité ou une forme d'emblée compliquée
- le patient a des facteurs de risque de complications

Les patients à risque de complications liées à la grippe doivent tous bénéficiés d'un traitement antiviral. Le sujets à risque sont identifiés, d'après les données épidémiologiques issues de la grippe saisonnière et la grippe A(H1N1)2009, comme tels :

- enfants de moins de 2 ans
- personnes âgées de plus de 65 ans
- personnes malades chroniques (pulmonaire, cardiovasculaires excepté l'HTA, rénal, hépatique, hématologique, métabolique ou neurologique)
- personnes immunodéprimées (origine médicamenteuse ou VIH)
- femmes enceintes ou en post-partum (2 premières semaines)
- personnes de moins de 19 ans prenant de l'aspirine à long terme
- personnes d'origine indienne ou originaire d'Alaska
- personnes avec obésité morbide (IMC > 40)
- résidents des centres de soins de longue durée ou de maisons de retraite

Le traitement doit être introduit le plus précocement possible dans les 48 heures après le début des symptômes pour avoir une meilleure efficacité et ne doit pas être retardé par rapport à la confirmation du diagnostic virologique. Cependant, ce traitement, même introduit au-delà de la 48ème heure, peut être bénéfique chez des sujets présentant une forme sévère ou compliquée ou étant hospitalisés.

Au-delà des seuls patients à risque ou des formes compliquées de grippe, le CDC élargit l'indication des INA aux sujets sans facteur de risque présentant une grippe confirmée ou fortement suspectée et non compliquée, si le début des symptômes remonte à moins de 48 heures. Il justifie cette indication en rappelant l'effet des INA sur la durée des symptômes.

2. En France

Le rapport HCSP [50], après consultation de différents experts, fait *a posteriori* un bilan plutôt positif des stratégies thérapeutiques élaborées par le comité de lutte contre la grippe pour l'utilisation des INA durant la grippe A(H1N1)2009. Il indique qu'elles ne seront pas modifiées dans leurs grands principes. Ainsi, il envisage 2 scénarii en cas de nouvelle vague pandémique :

- Scénario 1 : taux d'attaque clinique de 5% et mortalité augmentée chez les sujets sans facteur de risque (cas de la grippe proche du modèle A(H1N1)2009)

- Scénario 2 : taux d'attaque clinique de 20% et mortalité importante (cas de la grippe proche du modèle de 1918)

Les stratégies d'utilisation des INA en traitement curatif sont déclinées en fonction des groupes de population concernés, de la forme clinique (forme grave/ forme simple), et du scénario pandémique.

Population	**Présentation clinique**	**Prescription restreinte aux patients dont les symptômes durent depuis moins de 48 heures**
Adultes et enfants sans facteur de risque	Syndrome grippal	Oui
Adultes et enfants avec facteur de risque	Syndrome grippal	Non
Adultes et enfants avec ou sans facteur de risque	Forme grave	Non

En ce qui concerne le traitement préventif, le HCSP préconise l'utilisation plus large des INA en cas de scénario 1 chez les sujets porteurs de facteurs de risque. En cas de scénario 2, il préconise une utilisation limitée à la phase d'endiguement afin de conserver les stocks d'INA, pour l'utilisation curative en phase active de la circulation virale.

V) Perspectives soulevées par l'enquête

1. L'apport de cette enquête

Au-delà de la polémique qu'il y a pu avoir autour de la gestion de la crise sanitaire par les autorités gouvernementales françaises, la réticence des médecins généralistes à la prescription d'INA pendant la grippe A(H1N1) 2009 soulève 2 problèmes : d'une part, le manque de données probantes en faveur du caractère indispensable de ces médicaments en particulier dans la prévention des complications et des décès liés à la grippe et d'autre part l'incertitude du diagnostic clinique de la grippe. Faire évoluer les habitudes de pratiques des médecins généralistes nécessite une amélioration de nos connaissances sur l'efficacité de cette classe thérapeutique, en particulier en médecine générale.

Pour ce faire, il faut favoriser la recherche scientifique et s'efforcer de développer un test de diagnostic virologique utilisable en pratique quotidienne.

2. Favoriser la recherche

Les médecins n'étaient globalement pas favorables à l'utilisation des antiviraux spécifiques de la grippe. Même si ils le recommandaient aisément aux personnes à risque par principe de précaution, ils ne le recommandaient pas en routine. L'expérience de la grippe A(H1N1)2009 est venue ébranler les *a priori* et a apporté des informations importantes sur l'efficacité des INA**.** Les INA ont montré que leurs effets ne se limitaient pas à la seule réduction de la durée des symptômes. Ainsi, de manière significative, l'*oseltamivir* augmente la probabilité de survie chez les patients avec grippe grave ou compliquée, spécialement en cas de traitement précoce, réduit la probabilité de progression de la maladie (admission en réanimation, ventilation mécanique), réduit la charge virale et la durée de l'excrétion virale, et, lorsqu'il est utilisé en prophylaxie, réduit le risque de transmission domestique. Cette efficacité est étroitement corrélée à la précocité du traitement par rapport au début des manifestations cliniques. Les données de ces études issues de la grippe A(H1N1)2009 sont très encourageantes et méritent d'être confirmées. Afin de rallier les médecins généralistes derrière cette classe thérapeutique et de changer leurs opinions, il faut modifier leur habitudes de pratique en situation de grippe saisonnière.

Actuellement en consultant la base de tous les essais cliniques thérapeutiques en cours, sur le site internet « *ClinicalTrials.gov* », j'en ai retrouvé une cinquantaine concernant les INA. Ces essais se sont multipliés depuis 2009. Ils cherchent entre autre à améliorer les connaissances pharmacocinétiques et les doses stratégiques de ces médicaments. Ils cherchent également à évaluer l'efficacité du traitement curatif ou prophylactique d'une grippe par un INA (*oseltamivir* ou *zanamivir*) chez des sujets sains ou à risque, en particulier : les femmes enceintes, les obèses, les enfants de moins de 2 ans et de moins d'un an, les immunodéprimés. Les critères de jugement choisis sont la détection virale, la réponse clinique, la prévention des complications, l'amélioration des formes graves, la tolérance, la transmission virale. Ces essais cliniques se font sur des cas de grippe confirmée, dans des centres hospitaliers.

En revanche, je n'ai retrouvé aucun essai thérapeutique cherchant à évaluer l'usage des INA en médecine générale. Il serait donc nécessaire de réaliser des essais randomisés pour évaluer l'utilité des INA chez des sujets sains et des sujets avec facteur de risque se présentant en

consultation de médecine générale avec une grippe. Les critères de jugement seraient le risque de complications, les hospitalisations et les décès en cas de traitement curatif et le nombre de cas de grippe en cas de prophylaxie.

3. Recours au test de diagnostic rapide de la grippe

Comme l'a montré notre enquête, une des limites à la prescription d'INA est l'incertitude diagnostique. Une étude réalisée en 2005 [95] a montré que les prescriptions médicamenteuses par les généralistes étaient d'autant plus importantes que le degré de certitude diagnostique était fort. Or les patients se présentent en consultation avec un syndrome grippal plus ou moins prononcé, pouvant être dus soit à la grippe soit à d'autres virus. Aucun signe pathognomonique ne permet d'affirmer cliniquement l'origine grippale de ce syndrome. Prescrire « à l'aveugle » un INA à tous les syndromes grippaux vus en consultation paraît démesuré et ne satisfait pas le corps médical.

La solution à développer est le test de diagnostic rapide de la grippe. Malgré une très bonne spécificité, la sensibilité de ce test n'est pas encore optimale. Comme pour le test de diagnostic rapide de l'angine qui est largement utilisé en médecine générale et qui permet d'adopter la bonne conduite à tenir, la généralisation d'un test de diagnostic rapide, fiable et peu coûteux de la grippe A permettrait d'utiliser les INA à bon escient en traitement curatif et prophylactique.

CONCLUSION

Cette enquête rétrospective par web-questionnaire a interrogé 161 médecins généralistes libéraux, exerçant dans 5 régions de la France, sur leur usage et leur perception des inhibiteurs de la neuraminidase pendant la pandémie A(H1N1)2009. Elle nous a permis de constater que seulement 6% des médecins ont souvent prescrit des INA lors de cette pandémie et que 69% en ont prescrit « de temps en temps », ce qui est inférieure aux prévisions des autorités sanitaires françaises. Les principaux freins mis en évidence et pouvant expliquer en partie cet écart entre les recommandations officielles et leur mise en application ont été les doutes concernant l'efficacité des INA, leur balance bénéfice-risque jugée défavorable et le manque de spécificité des signes cliniques de la grippe. Ces réserves exprimées par cet échantillon de médecins généralistes font écho aux données scientifiques relatives à cette classe thérapeutique évaluée en période de grippe saisonnière et jugées non concluantes par la presse professionnelle et différents experts médicaux, dont la commission de transparence de l'HAS.

Par ailleurs, cette enquête nous a permis d'identifier un facteur déterminant les pratiques des médecins généralistes vis-à-vis de ces médicaments : les médecins prescripteurs d'INA pendant la pandémie étaient ceux qui avaient l'habitude d'en prescrire en situation de grippe saisonnière. De la même façon, la couverture vaccinale des médecins généralistes pendant la grippe A(H1N1)2009 s'est avérée similaire à celle des précédentes grippes saisonnières. Ces résultats suggèrent l'idée que les médecins sont attachés à des habitudes de pratiques.

En cas de nouvelle crise sanitaire, le succès des stratégies thérapeutiques nécessite une adhésion des médecins aux recommandations, dont ils doivent être convaincus de la pertinence. Pour ce faire, il nous faut poursuivre les efforts de recherche sur l'intérêt de ces médicaments. L'expérience de la grippe A(H1N1)2009 a apporté de nouvelles informations à ce sujet. Les études observationnelles sont en effet plutôt en faveur d'une efficacité des INA chez les sujets à risque ou ayant présenté des formes sévères de grippe avérée, à condition d'être introduit dans les 48 premières heures après le début des manifestations cliniques. Elles ont également mis en évidence une certaine efficacité des INA en traitement prophylactique post exposition. Ces résultats méritent d'être confirmés et de nouveaux essais thérapeutiques devraient s'efforcer en particulier à améliorer les connaissances sur l'utilité, en médecine

générale, de cette classe médicamenteuse en période de grippe saisonnière. Enfin, afin de répondre à la problématique de l'incertitude du diagnostic clinique, la généralisation d'un test diagnostique virologique rapide et fiable de la grippe en médecine générale devrait également faciliter les prescriptions d'INA.

A la lumière de ce travail et en attendant l'amélioration de nos connaissances, il me semble raisonnable de décider de l'intérêt de ce traitement avec les patients, en fonction du contexte épidémique, du terrain et du tableau clinique, d'organiser sa surveillance et de leur rappeler en priorité l'intérêt de la vaccination et des mesures «barrière».

BIBLIOGRAPHIE

[1] Martin PM, Martin-Granelle E.2-500 years evolution of the term epidemic. Emerg Infect Dis 2006;1(6):976-80.

[2] Potter CW. A History of Influenza. J Appl Microbiol. 2006;91(6):572–579.

[3] Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G. La grippe humaine: aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. Med Mal Infect 2003;33 :134-42.

[4] site internet du Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe: http://www.grippe-geig.com

[5] Brown EG. Influenza virus genetics. Biomed Pharmacother 2000;54:196-209.

[6] Document consulté sur le site internet des Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe: http://www.grog.org/documents/grippe_c.pdf

[7] Manuguerra JC. Ecologie, biodiversité et évolution des virus grippaux. Virologie 2001;5:195-205.

[8] Munier S, Moisy D, Marc D, Naffakh N. Interspecies transmission, adaptation to humans and pathogenicity of animal influenza viruses. Pathologie Biologie 2010;58:59-68.

[9]Transmission d'un nouveau virus à l'Homme :
http://science-citoyen.u-strasbg.fr/dossiers/grippe/pdf/Le%20virus.pdf

[10] Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. Respir Res. 2011 Mar 18;12:31.

[11] Hannoun C. Que nous apprennent les pandémies du passé ? BEHweb 2009 ;1 consulté sur http://www.invs.sante.fr/beh/actualite_epidemiologique/r.

[12] 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. Health Technol Assess. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170.

[13] Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, Brouard J, Freymuth F. Seasonal flu. Pathologie Biologie 2010;58:51-7.

[14] Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med. 2000;160(21):3243-7.

[15] Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie grippale en 2005. Médecine et maladies infectieuses 2005 ;35:245-73.

[16] Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, Rozenberg F, Caudie C, Annane D, van der Werf S, Lebon P, Raphaël JC, Gaillard JL, Gault E. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. Clin Infect Dis. 2009;48(1):48-56.

[17] Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M; VAESCO-GBS Case-Control Study Group. Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. BMJ. 2011;12:343.

[18] Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ. 2007;176(4):463-8.

[19] Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, Chakraverty P, Brown DW, Boon AC, Zambon MC. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. BJOG. 2000 Oct;107(10):1282-9.

[20] de La Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F,Cohen R. Impact des tests de diagnostic rapide de la grippe dans la prise en charge des enfants en période d'épidémie en pédiatrie de ville. Arch Pediatr 2009;16(3):288-93.

[21] données consultées sur le site de l'OMS: http://www.who.int/fr/

[22] BEH n°16-17/2009 du 20 avril 2009, pages 147-55

[23] Bilan annuel du réseau Sentinelles. Janvier-décembre 2009.

[24] Meslé F. Recul spectaculaire de la mortalité due à la grippe : le rôle de la vaccination. Bulletin mensuel d'information de l'institut national d'études démographiques 2010;470:1-4.

[25] Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mulooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Eng J Med 2007;357(14):1373-81.

[26] Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA, van Hout BA, Verheij TJ. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. Arch Intern Med. 2005 Feb 14;165(3):274-80.

[27] www.grippe-geig.com/images/presse/dossier_presse_21rencontres.pdf

[28] Lina B, Holm MV, Szucs TD. Evolution of influenza vaccination coverage in France from 2001 to 2006. Med Mal Infect. 2008;38(3):125-32.

[29]http://www.sante.gouv.fr/vaccination-des-professionnels-de-sante-enquete-sur-la-couverture-vaccinale-2004-2005.html.

[30] Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Foxlee R, Rivetti A. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. The Cochrane Database of Systematic reviews 2010, Issue 2.

[31] Aiello AE, Murray GF, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, Shay DK, Waterman SH, Monto AS. Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. J Infect Dis. 2010;201(4):491-8.

[32] Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;151:437-46.

[33] Gautier A, Jauffret-Roustide M, Jestin Christine. Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux. Saint-Denis : INPES, coll. Études santé, 2008:252 p

[34] AFSSAPS 2009- Point sur l'utilisation des antiviraux- cas graves de grippe A(H1N1)v

[35] Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. amantadine and rimantadine for influenza A in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2).

[36] Ferraris O, Escuret V, Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Morfin F. Intérêt des inhibiteurs de la neuraminidase dans la prise en charge des infections dues aux virus influenza. Pathologie Biologie 2010;58:69-78.

[37] AMM européenne EPAR ; EMEA 2005: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000402/WC500033103.pdf

[38] AFSSAPS résumé des caractéristiques du relenza- mise à jour 30 juin 2009

[39] Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, Kinnersley N, Mills RG, Ward P, Straus SE. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. JAMA 1999;282(13):1240-6.

[40] Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. N Engl J Med 1997;337(13):874-80.

[41] Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, Tibi A, Enouf V, Charlois-Ou C, Vincent C, Andreoletti L, Tubach F, Lina B, Mentré F, Leport C; Bivir Study Group. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. PLoS Med. 2010;7(11).

[42] Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA. 2000;283(8):1016-24.

[43] Monto AS, Fleming DM, Henry D, de Groot R, Makela M, Klein T, Elliot M, Keene ON, Man CY. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor Zanamivir in the treatment of

influenza A and B virus infections. J Infect Dis 1999;180:254-61.

[44] 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:b5106

[45] Centers for Disease Control and Prevention. Flu Activity and Surveillance. 1996-2009. Site www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm.

[46] Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(2):127-33.

[47] 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 randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b3172.

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

[49] Haut Conseil de la Santé Publique –commission spécialisée Maladies transmissibles. Pandémie grippale : utilisation et dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux. Mars 2011.

[50] CDC.Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Mortality and Morbidity Report. January 2011:60;1

[51] Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev2006;3:CD001265

[52] Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med. 2003 Jul 28;163(14):1667-72.

[53] McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, Low DE. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis 2007; 45:1568–75

[54] Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JMM, Jr., Elliot MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults : a randomized controlled trial. JAMA 1999;282(1):31-35.

[55] Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Eng J Med 1999;341:1336-43.

[56] Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, De Bock V, Van Couter A, Gibbens M, von Planta TA, Ward P. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. J Am Geriatr Soc. 2001;49(8):1025-31.

[57] Khazeni N, Bravata D, Holty J, Uyeki T, Stave C, Gould M. Systematic review: Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. Ann Intern Med 2009;151:464-73.

[58] Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, Sharp SJ, Ossi MJ; Zanamivir Faily Study Group. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. N Engl J Med. 2000 Nov 2;343(18):1282-9.

[59] Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson HC, Huson L, Ward P, Oxford JS; Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(6):748-54.

[60] Hota S, McGeer A.). Antivirals and the control of influenza outbreaks. Clin Infect Dis. 2007;45(10):1362-8. Epub 2007

[61] No authors listed. New concerns about oseltamivir. Lancet. 2007 Mar 31;369(9567):1056

[62] Toovey S, Rayner C, Prinssen E, Chu T, Donner B, Thakrar B, Dutkowski R, Hoffmann G, Breidenbach A, Lindemann L, Carey E, Boak L, Gieschke R, Sacks S, Solsky J, Small I, Reddy D. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. Drug Saf. 2008;31(12):1097-114.

[63] Gravenstein S, Johnston SL, Loeschel E, Webster A. Zanamivir: a review of clinical safety in individuals at high risk of developing influenza-related complications. Drug Saf. 2001;24(15):1113-25.

[64] WHO- Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir. Geneva, Switzerland : WHO ; 2009

[65] HAS Commission de la transparence : avis sur le tamiflu du 21 octobre 2009 et sur le relenza du 26 septembre 2007

[66] Gaillat J, Pecking M, El Sawi A, Grnadmottet G, Schlemmer C, Barbaza MO, Carrat F. Les inhibiteurs de la neuraminidase dans la grippe en medicine générale: qui prescrit, quand et avec quels résultats? Med Mal Inf 2005;35 :435-42.

[67] Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soeroso S, Uyeki TM. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):261-73.

[68] Garten RJ et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. Science 235:197-201.

[69]MeyohasMC.Journee d'information des professionnels de l'urgence 30 septembre 2009 .GrippeA(H1N1)2009: Aspects cliniques et therapeutiques Université Pierre et Marie Curie (ParisVI) Hopital Saint Antoine Maladies infectieuses et tropicales.

[70] Épidémie de grippe A(H1N1)2009: premiers éléments de bilan en France - BEH, n° 24-25-26, 2010/06/29, 32p.

[71] WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics 2004.http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A.pdf

[72] HCSP. Recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippa A(H1N1)v. Séance extraordinaire du 7 septembre 2009.

[73] Fiche C.5 du plan national de prévention et de lutte « Pandémie Grippale » - Stratégie et modalités d'utilisation des antiviraux.
http://www.pandemiegrippale.gouv.fr/IMG/pdf/PLAN_PG_2009.pdf

[74] Cohen JM. Perception et usage des antiviraux spécifiques de la grippe. XIVème Journée Scientifique Nationale du Réseau des GROG – Paris, le 12 novembre 2009. http://www.grog.org/documents/jour_2009/Perception_usage_antiviraux_09-10.pdf

[75] baromètre Ecogrippe/SIROP/UTIP/OpenRome

[76] http://www.cnge.fr/article.php3?id_article=1282

[77] http://www.formindep.org/Lettre-ouverte-petition-a-Didier.

[78] Anonyme. Grippe H1N1v: ne pas trop compter sur les antiviraux. La Revue Prescrire, Nov 2009 ; 313 (29) : 849

[79] Les médecins au 1er janvier 2010- n°152, février 2011. DREES

[80] « La médecine générale » Rapport 2006-2007, tome 1. ONDPS

[81] Piana L, Noel G, Uters M, Laporte R, Minodier P. Standpoint and practice concerning the human Papillomavirus vaccine among French family physicians. Med Mal Infect 2009;39:435-42.

[82] Schwarzinger M, Flicoteaux R, Cortaredona S, Obadia Y, Moatti JP. Déterminants de l'acceptation individuelle de la vaccination pandémique A(H1N1)2009 en population adulte française. Bull Epidemiol Hebd. 2010;(24-25-26):267-71.

[83] Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA 2009;302:1880-7.

[84] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) - New York City, May 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;58(51):1436-40.

[85] Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit 3 SR, Louie J, et al, 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med

2009;361:1935-44.

[86] Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y et al.. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. BMJ 2010 Sep 28;341:c4779.

[87] Torres JP, O'Ryan M, Herve B, Espinoza R, Acuña G, Mañalich J, Chomalí M. Impact of the novel influenza A (H1N1) during the 2009 autumn-winter season in a large hospital setting in Santiago, Chile. Clin Infect Dis. 2010;50(6):860-8.

[88] Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA. 2010;303(15):1517-25.

[89] Kumar D, Michaels MG, Morris MI, et al, on behalf of the American Society of Transplantation H1N1 Collaborative Study Group. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 521-26.

[90] Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China. New Engl J Med 2009; 361: 2507-17.

[91] Hien TT, Boni MF, Bryant JE, Ngan TT, Wolbers M, et al. Early Pandemic Influenza (2009 H1N1) in Ho Chi Minh City, Vietnam: A Clinical Virological and Epidemiological Analysis. PLoS Med 2010; 7(5): e1000277. doi:10.1371/journal.pmed.1000277

[92] Lee VJ, Yap J, Cook AR, Chen MI, Tay JK, Tan BH, Loh JP, Chew SW, Koh WH, Lin R, Cui L, Lee CW, Sung WK, Wong CW, Hibberd ML, Kang WL, Seet B, Tambyah PA. Oseltamivir ring prophylaxis for containment of 2009 H1N1 influenza outbreaks. N Engl J Med. 2010 Jun 10;362(23):2166-74.

[93] Komiyaa N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Yasuib Y, Taniguchi K, Okabe N. Household transmission of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus in Osaka, Japan in May 2009. J Infect 2010; 61: 284-88.

[94] Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 – an internet-based cross-sectional survey. EuroSurveill. 2009;14(30):pii=19287.

[95] DREES. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. N°440 Nov 2005

ANNEXE

QUESTIONNAIRE

Perception des antiviraux par les médecins généralistes au cours de la vague pandémique de grippe A/H1N1v.

Nous vous remercions d'avoir accepté de répondre à ce court questionnaire sur les antiviraux et la place que vous leur avez consacré au cours de la dernière pandémie de grippe A-H1N1v. Vos précieuses réponses contribueront à anticiper les stratégies de prise en charge des patients grippés, en cas de nouvelle pandémie. Nous ne manquerons pas de vous informer des résultats de cette enquête nationale. Clémence Noyelle (interne), Dr Juliette Barthe (chef de clinique) et Dr Henri Partouche (professeur associé), département de médecine générale de Paris 5.
*Obligatoire

1) Avez-vous prescrit des antiviraux lors de la dernière vague de pandémie grippale ? *
- pas du tout
- parfois
- souvent

2) Avez-vous l'habitude de prescrire ces médicaments lors d'épisodes de grippe saisonnière? *
- pas du tout
- parfois
- souvent

3) En prescrivant des antiviraux chez un patient suspect de grippe A/H1N1v, vous pensiez:
Classez de 1 à 3 (1=faible, 3=forte importance)

	1	2	3
agir sur la durée des symptômes?	☐	☐	☐
Agir sur la contagiosité?	☐	☐	☐
diminuer le risque de complications?	☐	☐	☐
satisfaire la demande du patient?	☐	☐	☐
appliquer les recommandations des autorités?	☐	☐	☐

3 bis) autres suggestions:



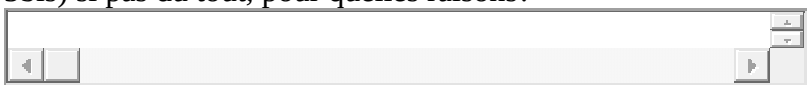
4) Vos réserves éventuelles vis-à-vis de ces médicaments porteraient sur:

- leur efficacité?
- leur tolérance?
- le rapport bénéfice-risque?
- le risque d'émergence de virus résistants à ces traitements?
- Autre :

5) Avez-vous prescrit la forme inhalation orale (Relenza®)? *

- pas du tout
- parfois
- souvent

5bis) si pas du tout, pour quelles raisons?



6) Avez-vous été en difficulté avec les recommandations officielles concernant l'usage des antiviraux au cours de la vague pandémique de grippe A/H1N1v? *

- oui
- non
- ne sait pas

6 bis) Si oui, vos difficultés concernaient:

- l'accès aux textes officiels?
- la complexité des recommandations au cours de la pandémie?
- la variation de ces recommandations?
- la prise en charge trop tardive de l'épisode grippal ?
- la difficulté à faire accepter au patient la prise d'antiviraux?
- le manque de spécificité des critères cliniques de grippe?
- Autre :

7) Votre opinion sur les antiviraux s'est-elle modifiée durant la vague pandémique ? *

- oui
- non

7bis) si oui, pourquoi?



8) Pensez-vous prescrire des antiviraux lors de la prochaine vague épidémique de grippe? *

- oui
- non
- ne sait pas

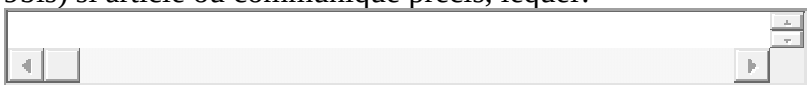
8bis) si oui

- uniquement aux patients à risque de grippe grave (pathologies chroniques cardiaques, pulmonaires, sujets obèses, femme enceinte...) et à leur entourage
- à tous les patients grippés et à leur entourage

9) Vous avez forgé votre opinion sur les antiviraux à partir de: *

- votre expérience
- votre entourage
- la presse grand public
- la presse professionnelle
- une ou des séances de formation sur la grippe
- un article ou un communiqué précis
- les recommandations officielles

9bis) si article ou communiqué précis, lequel?



10) Avez- vous conseillé à vos patients la vaccination contre la grippe A/H1N1v? *

- oui
- non

11) Vous êtes-vous fait vaccinés contre la grippe A/H1N1v ? *

- oui
- non

12) Avez-vous modifié l'organisation de votre cabinet pour recevoir vos patients pendant la pandémie (disposition, horaires, masques, etc.)? *

- oui
- non

13) Nous aimerions mieux vous connaitre: *

- homme
- femme
- 30-40 ans
- 40-50 ans
- 50-60 ans
- >60 ans
- exercice en milieu urbain
- exercice en milieu rural ou semi rural
- activité d'enseignant ou de maître de stage
- exercice d'une activité (>50%) particulière de : acupuncture, homéopathie, mésothérapie?
- activité en groupe
- activité en solo

13 bis) votre code postal: *

TITRE en anglais

French general practitionners'perception and use of neuraminidase inhibitors during the pandemic A(H1N1) 2009 influenza

RÉSUMÉ en anglais

Vaccination is the most effective preventive measure against influenza. However the use of neuraminidase inhibitors (NAI), antiviral drugs for influenza, is disputed. The subject of this study was to describe predictors of NAI's prescriptions by general practitioners (GPS) during the pandemic A(H1N1)2009. A web-survey has been conducted from July 15 to September 15, 2010 among a random sample of French GPs.
Among the 161 respondents, only 6% reported that they have "often" prescribed NAI during pandemic. 69% declared that they have prescribed them "time to time". Main GPs' objectives were to limit the risk of complications and to reduce the duration of symptoms. 25% of GPs have reported that they never have prescribed NAI during pandemic. Main barriers were an estimated lack of efficacy (64%) and an unfavourable benefit/risk balance (52%). The main predictor of NAI's prescription during pandemic was the prescription of NAI during seasonal influenza periods (OR=3,23 [95% IC 1,3-8,8]).
In order to improve NAI's prescription during pandemic outbreak, it's necessary to deepen our knowledge regarding NAI, specifically in ambulatory setting during seasonal influenza.

RÉSUMÉ

La vaccination est le moyen de prévention le plus efficace contre la grippe. L'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase (INA), médicaments antiviraux spécifiques de la grippe, est en revanche très controversée.
L'objectif de l'étude était de décrire les déterminants associés à la prescription d'INA par les médecins généralistes au cours de la grippe A(H1N1)2009. Une enquête par web-questionnaire a été réalisée entre le 15 juillet et le 15 septembre 2010 auprès d'un échantillon aléatoire de médecins généralistes français.
Parmi les 161 médecins répondants, seuls 6% ont déclaré avoir prescrit « souvent » des INA pendant la pandémie. 69% ont déclaré en avoir prescrit « parfois ». Les principaux motifs de prescription étaient de limiter le risque de complications liées à la grippe et de diminuer la durée des symptômes. 25% des médecins ont déclaré ne pas avoir prescrit du tout d'INA pendant la pandémie. Les principaux freins étaient le manque d'efficacité (64%) et la balance bénéfice-risque jugée défavorable (52%). Le principal facteur prédictif de la prescription d'INA pendant la pandémie était la prescription de ces médicaments pendant les épisodes de grippe saisonnière (OR=3,23 [95% IC 1,3-8,8]).
Pour améliorer l'utilisation d'INA en cas de crise sanitaire, il est nécessaire d'approfondir nos connaissances sur leur utilité, en particulier en médecine générale en période de grippe saisonnière.

DISCIPLINE : Médecine Générale

MOTS CLÉS: Grippe - H1N1 - Inhibiteurs de la neuraminidase - médecins généralistes – pandémie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Paris 5 René Descartes
15, rue de l'école de médecine
75270 Paris cedex 6