



Le Collège National des Généralistes Enseignants ne recommande pas l'utilisation systématique de médicaments antiviraux en cas de suspicion de grippe A/H1N1 2009

ARGUMENTAIRE

Efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase

Les données disponibles relatives au traitement de la grippe saisonnière **ne sont pas** en faveur de la prescription systématique des inhibiteurs de la neuraminidase (IN) pour les patients ayant des signes cliniques de grippe. Les dernières publications confirment et précisent les données antérieures :

- Selon les données disponibles, il n'y a pas de preuve que les IN préviennent les décès et les formes graves dus à la grippe chez les patients avec ou sans facteur de risque.
- L'administration précoce d'IN (avant 48 heures d'évolution et de préférence dans les premières heures suivant l'apparition des symptômes) permet de réduire la durée des symptômes de moins d'une journée.

Les avis de la commission de transparence ont été régulièrement mis à jour et notamment pour l'oseltamivir recommandé par la DGS en première intention en traitement curatif. Dans cette indication et dans les 5 avis publiés entre le 11/02/2004 et le 21/10/2009, la Commission a toujours conclu à un service médical rendu insuffisant impliquant l'absence de remboursement, pour les personnes sans comorbidité et pour les patients âgés de 1 à 65 ans avec comorbidité. D'après la Commission, les études prospectives et rétrospectives [1,2] concernant le lien éventuel entre traitement par oseltamivir et hospitalisation, ou mortalité, ne permettaient pas de conclure à une efficacité de ce médicament.

Les deux dernières et récentes publications sont une revue systématique avec méta-analyse dans le BMJ [3], incluant 7 essais pour le zanamivir et 5 essais pour l'oseltamivir, et une méta-analyse du Lancet [4] incluant 6 essais pour le zanamivir et 4 pour l'oseltamivir (essais concernant l'indication curative).

La publication du BMJ a confirmé le bénéfice sur la durée des symptômes pour les deux IN, à condition d'être administrés moins de 48 heures après le début des symptômes ; ce gain est qualifié de modeste (< à 24h).

Dans celle du Lancet, le bénéfice était évalué à 0,55 jours en moins pour l'oseltamivir chez les patients en bonne santé et 0,74 chez les patients à risque. La pertinence clinique de ce bénéfice était considérée comme discutable par rapport à une durée habituelle d'environ 7 jours.

Après évaluation de l'ensemble de la littérature, aucune de ces deux publications, n'a fait état d'une quelconque efficacité des IN en termes de prévention des complications, des hospitalisations et de la mortalité.

Tolérance des IN

- La tolérance des IN est globalement acceptable, mais ils provoquent un nombre significatif d'effets indésirables, notamment des nausées/vomissements, avec l'oseltamivir

La revue du BMJ montre un taux significatif de nausées sous oseltamivir 75 (mg) versus placebo (odds-ratio = 1,79 : IC 95% = 1,10-2,93), et une incidence de 0,5% d'effets indésirables neuropsychiatriques. La compilation des publications montre une fréquence des nausées et/ou

des vomissements de 15 à 30%, des douleurs abdominales de 12 à 20%, ainsi que des troubles du sommeil et du comportement pour 20% des enfants [3, 5, 6].

Le BMJ pointe le manque de connaissances sur la toxicité éventuelle des IN et sollicite des études complémentaires.

Les revues systématiques et méta-analyses ne se sont pas spécifiquement attachées à évaluer les effets secondaires des IN. Un article récent [7] résumait ainsi la situation : « *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* ».

Pour la pandémie A/H1N1

Pour la grippe A/H1N1, les données actuelles sont trop fragmentaires et de très faible niveau de preuve. Il n'y a pas de donnée plaidant en faveur de l'efficacité supplémentaire des IN sur le virus A/H1N1 2009. Par ailleurs, l'impact d'une diffusion massive des IN sur la souche virale pandémique est inconnu. La méta analyse du Lancet [5] posait le problème de l'émergence des résistances sans argument solide en faveur d'un lien entre l'apparition des résistances et l'importance de la diffusion des IN. Cependant, l'effet d'une diffusion massive n'a pas été évalué, notamment dans le cas d'une deuxième vague épidémique.

La publication du BMJ [3] considère que les IN ne sont pas un moyen optimal susceptible de freiner la diffusion virale puisqu'ils ne préviennent pas l'infection et ne suppriment pas l'excrétion virale par voie nasale. La revue Prescrire [7]) souligne que les effets des antiviraux sur la contagiosité, son ampleur et son délai d'action sont inconnus.

Directive de la DGS

La nouvelle directive de la Direction Générale de la Santé recommandant l'utilisation systématique des IN pour tous les cas de grippe sans autre précision ni arguments est pour le moins contradictoire avec les données scientifiques publiées et les avis de la Commission de la Transparence. Le CNGE demande à la DGS de dévoiler les arguments scientifiques et les niveaux de preuve sur lesquels s'appuie ce changement soudain de recommandation.

Il semblerait que cette recommandation s'appuie sur des opinions sans preuve à l'appui.

La comparaison entre la mortalité en Argentine qui a peu utilisé d'IN et au Chili qui les a utilisés massivement l'été dernier n'a aucune valeur scientifique. En effet, la mortalité dépend du dénominateur, c'est-à-dire du nombre total de cas identifiés dans la population. La mortalité élevée en Argentine (>4%) traduit l'absence de recensement ou d'évaluation de l'ensemble des cas et ôte toute fiabilité à la comparaison. Dans sa note du 05/08, l'INVS appelait déjà à une très grande prudence dans l'interprétation de ces données.

Par ailleurs, la survenue de cas graves et notamment de syndromes de détresse respiratoire aiguë sévère chez des sujets jeunes est une autre opinion avancée pour promouvoir la prescription des IN.

Il n'existe actuellement aucun argument scientifique pour affirmer que les IN préviennent un seul cas de grippe sévère alors que ces médicaments sont commercialisés depuis une dizaine d'années.

Rapport bénéfiques/risques

Comme pour toute intervention préventive ou curative, il convient de réfléchir en termes de bénéfiques/risques aux conséquences d'une éventuelle prescription massive des IN comme le recommande la DGS.

Dans l'esprit du communiqué de la DGS, cette utilisation large aurait pour objectif de prévenir les complications graves chez les patients sans facteur de risque, les patients à risque étant déjà mis sous oseltamivir selon les recommandations.

Au 08/12 selon l'INVS, il y avait 4,6 millions de cas de grippe A estimés, mais beaucoup plus de syndromes grippaux puisque la proportion de ces derniers effectivement dus au virus de la grippe A/H1N1 ont varié de 4% à 9% en septembre jusqu'à 65% lors du pic de l'épidémie (données GROG). Dans les semaines à venir, compte tenu de l'évolution et de l'émergence notamment du VRS, le virus A/H1N1 va repasser en dessous de 50% des étiologies de syndromes grippaux. Depuis le début de l'épidémie en France métropolitaine, il y a eu 20 décès et environ 10% des 630 cas sévères chez des patients sans facteur de risque, soit 1 décès/230 000 et 1 cas grave/73 000 liés au virus A/H1N1.

Alors qu'il n'y a pas de preuve d'efficacité des antiviraux en termes de mortalité et d'hospitalisations, prévenir ces 20 décès et 60 cas sévères aurait nécessité d'exposer aux IN tous les patients atteints d'un syndrome grippal clinique. En prenant comme hypothèse très élevée une fréquence moyenne de 50% de virus A/H1N1 dans les syndromes grippaux, il aurait fallu traiter 9,2 millions de personnes par IN.

Chez les patients atteints d'un syndrome grippal, cette stratégie aurait provoqué 15 à 30% de nausées ou vomissements (1,35 à 2,7 millions de patients), 12 à 20% de syndromes douloureux abdominaux (1,1 à 1,8 millions de patients) et 20% de troubles du sommeil et du comportement chez les enfants atteints. En cas d'incidence de 0,5%, les effets neuropsychiatriques graves auraient concerné 460 000 patients.

Autrement dit, compte tenu de la prévalence des syndromes grippaux, appliquer les recommandations de la DGS conduirait les prescripteurs à provoquer plusieurs millions d'effets indésirables dont certains graves, sans preuve scientifique de la capacité des antiviraux à prévenir le moindre décès ni la moindre hospitalisation liés à la grippe.

Cette fréquence d'effets indésirables aurait pour première conséquence des difficultés importantes d'évaluation de la sévérité du tableau clinique par les médecins généralistes et conduirait à un nombre non évaluable d'hospitalisations, probablement élevé et sans rapport avec le nombre de cas réellement graves.

Compte tenu de ces éléments, le rapport bénéfices/risques d'une prescription large des IN est clairement défavorable, y compris d'un point de vue de santé publique. Par ailleurs, ce rapport devrait être de plus en plus défavorable car les indicateurs montrent que le pic épidémique est atteint, et que la proportion du virus A/H1N1 diminuera dans les semaines à venir, notamment avec l'émergence actuelle du VRS [8].

D'un point de vue médico-économique, les coûts induits par la recommandation de la DGS seraient considérables. Aux coûts directs des IN s'ajouteraient les coûts indirects générés par les conséquences des effets indésirables.

Recommandation du CNGE

Dans l'immédiat, compte tenu du risque très faible de complication pour les sujets en bonne santé, de l'absence de preuve du bénéfice clinique des IN dans cette situation, du risque tangible de mauvaise tolérance notamment digestive, **le CNGE recommande de ne pas prescrire systématiquement les IN en cas de suspicion clinique de grippe.**

Compte tenu des informations scientifiques disponibles, **le CNGE considère qu'il n'y a aucun argument scientifique pour modifier les recommandations existantes.**

Même si aucune donnée solide ne permet de recommander l'utilisation des IN chez les patients à risque, les réserver aux situations à risque, aux femmes enceintes et aux sujets à risque est recevable. Dans ces cas, les IN doivent être prescrits le plus précocement possible, de préférence dans les 24 heures après le début des symptômes. Ils peuvent aussi être prescrits dans les formes graves en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ces recommandations du CNGE relèvent du principe de précaution sans qu'il soit possible d'affirmer leur réelle pertinence puisque les données de la littérature ne permettent pas d'en escompter un bénéfice clinique.

Le CNGE rappelle que la vaccination anti A/H1N1 reste le meilleur moyen pour éviter la grippe et donc les formes graves, en particulier chez les sujets à risque.

Les tests d'immunogénicité montrent une réponse de bonne qualité au vaccin non adjuvé (Panenza[®]) et aux deux vaccins adjuvés (Pamdemrix[®] et Focetria[®]) utilisés dans la vaccination en France. Dans la grippe saisonnière, lorsque le vaccin protège contre la souche responsable de l'épidémie, la vaccination antigrippale réduit l'incidence de la grippe, la mortalité et les hospitalisations [9].

Conclusion

Les médecins généralistes sont confrontés à la difficulté de gérer l'épidémie grippale, les patients malades, leur entourage, les patients en bonne santé inquiets ou interrogatifs, la prévention et le traitement.

Les recommandations des autorités sanitaires ont des conséquences dont elles n'ont parfois pas conscience. La prise en compte du rapport bénéfices/risques dans toutes ses dimensions, celle des données de la science, du contexte et de l'environnement, mais aussi du patient et de ses préférences, sont indissociables d'une démarche de soins de qualité en médecine générale.

Le CNGE demande que les recommandations qui sont élaborées à l'intention des médecins généralistes le soient en concertation étroite avec les sociétés scientifiques de leur discipline. C'est le minimum que les médecins généralistes sont en droit d'attendre.

Vincennes, le 15 décembre 2009

Le groupe grippe du CNGE

Dr. Vincent RENARD, Pr. Henri PARTOUCHE, Dr. Alain EL SAWY, Pr. Serge GILBERG, Pr. Jean Pierre AUBERT, Dr. Denis POUCHAIN.

1. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis 2007;45:1568-75.
2. Chang YM, Li WC, Huang CT et al. Use of oseltamivir during an outbreak of influenza A in a long-term care facility in Taiwan. Journal of Hospital Infection 2008;68:83-7.
3. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C, coordinating editor of Cochrane Acute Respiratory Infections Group. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009;339:b5106.
4. Burch J, Corbett M, Stock C et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2009;9:537-45
5. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No:CD001265. DOI:10.1002/14651858.CD001265.pub2. Last updated 19 May 2008. Issue 4, 2009 Unchanged
6. Prescrire rédaction. Antiviraux dans la prise en charge de la grippe H1N1. Ne pas trop compter sur les antiviraux. Rev Prescr 2009;29:850-1.
7. Trémolières F. Les antiviraux de la grippe servent-ils à quelque chose ? Médecine et maladies infectieuses 2009;39:667-73.
8. Bulletin GROG n°15 du mercredi 09/12/2009
9. Prescrire rédaction. Vaccins grippaux H1N1v : vacciner les personnes à risque élevé de complication grave avec des préférences quant au vaccin. Rev Prescr 2009;29: 806-10