

Recommandations du groupe de travail « grippe » face à une pandémie grippale due à virus non inclus dans le vaccin

Y. Mouton (coordinateur) et le groupe de travail « grippe »

Service des maladies infectieuses, centre hospitalier, 135, rue du Président Coty, 59208 Tourcoing, France
antibiotique / antiviraux /grippe / maladies infectieuses / maladies respiratoires / santé publique

Recommendations of an expert group faced with an influenza pandemic, due to a virus not included in the vaccine

antibiotic / antiviral / flu / infections diseases / respiratory diseases / public health

(Reçu le 22 juillet 1999 ; accepté le 10 novembre 1999)

PRÉAMBULE

Méthodologie

À la demande du ministère chargé de la Santé, la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) a constitué un groupe de travail sur la grippe pour répondre à la question : « prise en charge ambulatoire et critères d'hospitalisation dans un contexte de pandémie grippale due à l'apparition ou à la réapparition d'un nouveau sous-type du virus grippal A, chez l'homme ».

Ce groupe de travail s'est constitué en **comité de rédaction** et comportait :

- le Dr Jean-Marie Cohen, Paris, épidémiologie ;
- le Dr Olivier Leroy, Tourcoing, réanimation ;
- le Dr Jean-Claude Manuguerra, Paris, virologie ;
- le Pr Yves Mouton, Tourcoing, maladies infectieuses ;
- le Pr Catherine Olivier, Colombes, pédiatrie ;
- le Dr Philippe Perez, Thiais, médecine générale ;
- le Dr Patrick Petitprez, Le Chesnay, pneumologie ;
- le Pr Gilles Potel, Nantes, urgences ;
- le Dr Pierre Veyssier, Compiègne, maladies infectieuses, gériatrie.

Le coordinateur était le Pr Yves Mouton.

Le groupe de travail a isolé sept sous-questions qu'il a posées à des **groupes bibliographiques** constitués respectivement par :

Question 1 – Prise en charge de l'enfant sain (hors antiviraux spécifiques) :

- Dr Marie-Noëlle Foucard, Paris, pédiatrie ;
- Dr Jean-Marc Garnier, Marseille, pédiatrie ;

- Dr Béatrice Quinet, Paris, pédiatrie ;
- Dr Catherine Schlemmer, Paris, pédiatrie.

Question 2 – Prise en charge d'une grippe non compliquée de l'adulte sain (hors antiviraux spécifiques) :

- Dr Jacques Fruchter, Fontenay-aux-Roses, médecine générale ;
- Dr Anne Mosnier-Mantel, Paris, épidémiologie.

Question 3 – Bénéfice éventuel d'une antibiothérapie prophylactique de surinfection bactérienne respiratoire chez des patients à risque :

- Dr Hervé Mal, Clichy, pneumologie, réanimation ;
- Dr Sergio Salmeron, Le Kremlin-Bicêtre, pneumologie ;
- Dr Philippe Serrier, Paris, médecine générale.

Question 4 – Bénéfice éventuel d'une antibiothérapie curative de surinfection bactérienne respiratoire :

- Dr François Puiseux, Lille, gériatrie ;
- Dr France Roblot, Poitiers, maladies infectieuses ;
- Dr Rose-Marie Rouquet, Toulouse, pneumologie.

Question 5 – Bénéfice éventuel des antiviraux curatifs :

- Dr Claude Beuscart, Saint-Brieuc, réanimation ;
- Dr Françoise Granier, Mantes-la Jolie, médecine interne ;
- Dr François Trémolières, Mantes-la Jolie, médecine interne.

Question 6 – Bénéfice éventuel des antiviraux utilisés en prophylaxie :

- Dr Isabelle Gueit, Rouen, maladies infectieuses ;
- Dr Stéphane Vignes, Paris, hématologie.

Question 7 – Critères de décision d'hospitalisation :

- Dr Philippe Bourrier, Le Mans, urgences ;
- Dr Jean-Louis Ducassé, Toulouse, urgences.

Ces groupes bibliographiques ont fourni des textes référencés et précisé leur méthode de bibliographie, documents que l'on peut trouver en annexe sous le terme « textes longs ».

Le comité de rédaction s'est réuni pendant deux jours pour extraire des textes longs des recommandations (textes courts) et retenir quelques questions qui demandent des actions propres des autorités. Ces documents ont été soumis à la critique d'un comité de lecture composé de :

- Pr Denis Baron, Nantes, urgences ;
Pr Christian Brun-Buisson, Créteil, réanimation ;
- Pr Dubois, Amiens, santé publique ;
Pr Daniel Floret, Lyon, pédiatrie ;
- Pr Michel Fournier, Clichy, pneumologie ;
- Pr Claude Hannoun, Montrouge, virologie ;
Dr Danielle Ileff, Lille, épidémiologie ;
- Pr Jacques Modai, Paris, maladies infectieuses ;
Dr Hervé Sahy, Le Pontet, médecine générale ;
- Dr Jean-Marie Vetel, Le Mans, médecine interne, gériatrie.

Le comité de rédaction a corrigé ces recommandations en retenant certaines des critiques émises et c'est ce document qui est présenté sous le terme « recommandations ».

Objectifs

- Proposer aux professionnels des soins primaires des éléments d'aide à la décision, fondée sur les données actuelles de la science et portant sur :
 - les options thérapeutiques, préventives et curatives ;
 - le choix des critères permettant le maintien à domicile ou l'hospitalisation des malades infectés par le virus pandémique.
- Recommander aux autorités sanitaires :
 - des axes de travail pour les instances publiques, notamment la cellule pandémie-grippe ;
 - des actions à mettre en œuvre avant et pendant une pandémie grippale.

Remarque importante

Les recommandations doivent être utilisées dans leur intégralité et ne peuvent être raccourcies ou modifiées qu'avec l'accord du comité de rédaction.

**QUESTION 1 - PRISE EN CHARGE
TYPE ENFANT SAIN**

Au cours d'une pandémie la virulence de l'agent infectieux est majeure, avec morbidité et mortalité élevées (tous âges confondus et quels que soient les facteurs de risque). **L'accès à l'hôpital devra impérativement être réservé aux formes graves.** La grande majorité des enfants atteints sera prise en charge par le médecin traitant et soignée à domicile.

Le diagnostic est le plus souvent facile sauf chez le nourrisson. La symptomatologie varie en fonction de l'âge. Les manifestations extraréspiratoires (gastro-intestinales, convulsions fébriles) sont plus fréquentes chez l'enfant. Les principales complications de la grippe sont les surinfections bactériennes du tractus respiratoire : rhinosinusites, otites moyennes aiguës et pneumonies.

Aucun examen complémentaire n'a sa place dans les formes typiques simples. Dans les autres formes, des examens complémentaires simples (en priorité numération formule sanguine, protéine C réactive, examen cyto bactériologique des urines, radiographie thoracique) permettent, le plus souvent, de préciser le diagnostic de surinfection ou d'une autre pathologie. L'intérêt des tests de diagnostic rapide de la grippe est particulièrement net chez le nourrisson. Leur intérêt essentiel est lié à la mise à disposition d'une forme galénique d'un antiviral adaptée à l'enfant.

Le traitement sera symptomatique et au mieux spécifique, si on dispose d'antiviraux efficaces.

Le traitement de la fièvre, symptôme majeur, potentiellement grave avant 4 ans (risque de convulsion, d'hyperthermie majeure) est bien codifié et comporte deux volets. Les **mesures physiques** respectent le bien être de l'enfant et associent le repos au lit, le déshabillage, l'aération et le contrôle de la température de la chambre, le bain (qui doit rester une détente pour l'enfant) ou la ventilation du visage, la compensation des pertes d'eau par une hydratation correcte. Le **traitement médicamenteux**, seul régulateur du thermostat central, a une place prépondérante. Le paracétamol est la molécule de choix (à la posologie de 60 mg/kg/24 h répartie en quatre prises de 1.5 mg/kg toutes les 6 h) en termes de bénéfice-risque. En cas de réponse insuffisante à la dose optimale de paracétamol, le deuxième choix ira à l'ibuprofène (chez l'enfant de plus de 6 mois, à la posologie de 20 à 30 mg/kg/24 h, répartie en trois ou quatre prises, soit 6 à 7 mg/kg toutes les 6 à 8 h). L'usage de l'aspirine est déconseillé dans les fièvres d'origine grippale chez l'enfant. L'administration de l'antithermique sera systématique pendant les trois premiers jours de la maladie chez les enfants de moins de 4 ans.

L'usage des antibiotiques est réservé aux surinfections bactériennes patentées, dont la plus fréquente est l'otite. Le plus souvent probabiliste en ambulatoire, elle répondra à l'écologie habituelle des infections concernées. On peut conseiller, en s'orientant sur la symptomatologie clinique :

- l'**amoxicilline** à dose antipneumococcique (100 à 150 mg/kg/24 h en trois prises) ;
- l'association **amoxicilline-acide clavulanique** (80 mg/kg/24 h en trois prises) ;
- le **cefprozime** (8 mg/kg/24 h en deux prises) ;
- le **céfuroxime** (30 mg/kg/j en deux prises) ;
- la **ceftriaxone** (50 mg/kg/24 h en une seule injection) réservée à l'indication pour laquelle elle a reçu l'AMM : l'otite moyenne aiguë. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, le **pédiazole** (50 mg/kg/j d'érythromicine associé à 150 mg/kg/j de sulfafurazole) est une alternative.

Le reste du traitement symptomatique est guidé par la clinique (toux sèche, catarrhe des voies aériennes supérieures, encombrement bronchique, traitement d'une crise d'asthme, troubles digestifs).

La règle sera de prescrire au minimum. Dans tous les cas, pour prévenir la diffusion de la pandémie, le praticien conseillera l'isolement du malade, en particulier vis-à-vis des sujets à risque. Les mesures à prendre vis-à-vis de la collectivité (isolement familial, fermeture des crèches, des écoles, des internats) sont du domaine de la santé publique.

QUESTION 2 – PRISE EN CHARGE EN MÉDECINE GÉNÉRALE (ANTIVIRAUX EXCLUS) EN CAS DE GRIPPE NON COMPLIQUÉE CHEZ L'ADULTE SAIN

Si une pandémie grippale touche notre pays, les médecins généralistes français auront à soigner et à suivre des millions de malades en un temps très court. Au début de la pandémie, en l'absence d'un vaccin adapté, la dangerosité prévisible d'un virus grippal pandémique provoquera une morbidité importante et spectaculaire.

Dans un tel contexte, les médecins de la « première ligne de soins » travailleront intensément dans des conditions très difficiles. À la lueur des données de la science disponibles en mai 1999, il paraît raisonnable de conseiller l'attitude suivante en cas de grippe non compliquée chez un adulte sain auparavant :

- pour lutter contre les symptômes de la grippe, privilégier le traitement non médicamenteux (boissons abondantes, repos) ;

pour lutter contre les symptômes de la grippe, mieux vaut prescrire le plus petit nombre possible de médicaments ;

- en cas de traitement médicamenteux, il n'a pas été trouvé dans la littérature d'éléments permettant, dans la lutte contre la fièvre et les douleurs, de recommander la paracétamol plus que les salicylés ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En raison de leur risque d'effets secondaires, en particulier pour les AINS, ils doivent être considérés comme une alternative en cas de pénurie. Si ces produits sont prescrits, il faut en respecter les règles habituelles ;

- en cas de pénurie de certains médicaments, paracétamol, aspirine et AINS sont probablement interchangeables dans la plupart des cas, en monothérapie et aux doses recommandées dans le traitement symptomatique de la fièvre.

Remarque : s'agissant de grippe non compliquée, il n'y a aucune justification à une quelconque antibiothérapie.

Pendant une pandémie, même un « adulte sain » peut être victime d'une complication de la grippe. L'aggravation clinique trois ou quatre jours après le début de la grippe justifie un nouveau recours au médecin.

La grippe n'explique pas tout. Certains symptômes peuvent être dus à d'autres maladies ou aux effets indésirables des traitements de la grippe.

QUESTION ~ - BÉNÉFICE ÉVENTUEL D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE PROPHYLACTIQUE DE SURINFECTION BACTÉRIENNE RESPIRATOIRE CHEZ DES PATIENTS À RISQUE DANS LE CONTEXTE D'UNE PANDÉMIE GRIPPALE NON VACCINALE

La réponse à cette question est : il n'y a pas dans la littérature d'étude randomisée ayant démontré et chiffré l'existence ou non de ce bénéfice. Le niveau de preuves est faible et les recommandations reposent sur un consensus professionnel fort : **la recommandation est négative quant à l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique de pneumonie bactérienne en cas de pandémie non vaccinale.** Cette recommandation négative est basée sur les éléments suivants :

- en cas de pandémie grippale non vaccinale, les populations touchées par les complications bactériennes pulmonaires per- et postgrippales dépassent largement les groupes à risque retenus habituellement pour la vaccination antigrippale ;

- il n'existe aucun moyen clinique simple pour le généraliste, en première ligne dans l'hypothèse d'une telle prescription, de reconnaître qui fera ou non une pneumonie bactérienne et quand celle-ci se manifestera. Cela conduirait à prescrire une

antibiothérapie prophylactique à toute personne présentant une symptomatologie grippale. Compte tenu du taux d'attaque élevé en cas de pandémie grippale non vaccinale et du poids économique considérable que cela supposerait, la mise à disposition dans un temps court d'une telle quantité d'antibiotiques est irréaliste ;

- pour des infections à virus pneumotropes non grippaux, il n'y a pas de bénéfice démontré d'une antibiothérapie à visée prophylactique des pneumonies bactériennes ;

- outre les risques individuels liés aux effets indésirables, une telle prescription à très grande échelle entrerait dans le cadre des facteurs de risque de sélection de souche résistante, serait contraire aux recommandations de bon usage et risquerait de poser à terme de sérieux problèmes de traitement curatif pour les patients présentant effectivement une pneumonie bactérienne.

QUESTION 4 - BÉNÉFICE ÉVENTUEL D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE CURATIVE DES SURINFECTIONS BACTÉRIENNES RESPIRATOIRES

Bien que leur incidence exacte soit inconnue, les surinfections bactériennes bronchopulmonaires semblent fréquentes au cours de la grippe. Il n'existe pas de données suffisantes permettant d'isoler une population à risque. Le diagnostic des surinfections bronchiques est clinique. Celui des pneumonies passe obligatoirement par la réalisation d'un cliché thoracique. Parmi les germes responsables de ces surinfections, il faut retenir les germes usuels tels que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, mais aussi *Staphylococcus aureus*. Au vu des recommandations usuellement reconnues et des particularités spécifiques à l'infection grippale, les propositions des experts sont les suivantes :

- bronchite aiguë du sujet sain : abstention de toute antibiothérapie ;

- surinfection des bronchites chroniques : administration orale, aux posologies recommandées dans le Vidal d'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin[®], Ciblor[®]), céfuroxime-axetil (Zinnat[®], Cépazine[®]), pristinaïmycine (Pyostacine[®]) * ;

- pneumonie : le traitement antibiotique devra être rapidement instauré. Pour faire face aux contraintes de l'infection staphylococcique potentielle et éviter l'afflux de patients en milieu hospitalier, les molécules

suivantes ont été retenues : amoxicilline-acide clavulanique (3 à 4 g/j, en deux à trois injections par voie intraveineuse), céfuroxime (750 mg/12 h par voie intramusculaire). Leur administration se fera par voie parentérale et cela pendant une durée conseillée de 10 jours. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, le meilleur choix serait l'hospitalisation. Toutefois, si celle-ci est impossible pour des raisons matérielles, le recours à la pristinaïmycine par voie orale, à posologie suffisante (3 g/j), peut être retenu. Dans tous les cas, la réévaluation à la 72^e heure est impérative.

QUESTION 5 - RECOMMANDATIONS POUR L'EMPLOI CURATIF DES ANTIVIRAUX DE LA GRIPPE LORS D'UNE « PANDÉMIE NON VACCINALE »

Ces recommandations ne s'appliquent que pour une pandémie et ne peuvent en aucun cas être extrapolées aux périodes interpandémiques.

Y a-t-il une population à traiter en priorité pour le risque médical ?

Il n'y a pas de réponse objective documentée à cette question. En l'absence de texte référencé, nous considérerons comme plus à risque les populations suivantes :

- sujets âgés de plus de 65 ans ;
- patients vivant en institution ;
- pathologie bronchopulmonaire ou cérébro-vasculaire sous-jacente ;
- insuffisance cardiaque ;
- néoplasie sous-jacente ;
- hépatopathie ;
- insuffisance rénale chronique ;
- diabète.

Les antiviraux peuvent-ils être utilisés massivement en curatif ? Si oui, lesquels ?

En préambule, on notera l'absence de bibliographie basée sur des publications avec méthodologie fiable.

Sont envisageables :

- la rimantadine (plus que l'amantadine en raison des effets indésirables très supérieurs de cette dernière) ;
- parmi les inhibiteurs de la neuraminidase, seul le zanamivir a fait l'objet, à la date de septembre 1999, d'un développement suffisant. mais il n'y a aucune expérience d'utilisation large.

Bénéfices éventuels de produits antiviraux en curatif

- Amantadine et rimantadine ne sont actives que sur le virus grippal A. Ces deux molécules sont

* Remarque : les antibiotiques recommandés le sont à la date de septembre 1999 et ces recommandations devront être validées à nouveau tous les deux ans.

reconnues d'efficacité équivalente, mais la tolérance de la rimantadine est très supérieure :

- la rimantadine n'a pas d'AMM curatif et n'est plus disponible à la pharmacopée française (elle est commercialisée aux Etats-Unis par Forest Pharmaceuticals, Saint-Louis, Missouri, sous le nom de Flumadine®) ;
- l'amantadine est disponible au titre d'antiparkinsonien (stock limité) et conserve son AMM curatif de grippe.

Ces deux produits ont été utilisés en traitement curatif : on admet que la réduction de la durée des symptômes peut atteindre un à deux jours. En dehors de l'épisode de 1997 de Hong Kong, un effet sur la réduction de la mortalité chez les sujets à risque ou sur le nombre et la gravité des complications n'est pas documenté. Ces effets, lorsqu'ils sont avancés, sont extrapolés des données expérimentales et du raccourcissement clinique de l'évolution de la grippe.

- Les inhibiteurs de la neuraminidase, actifs sur les virus de grippe A et B, ne constituent encore qu'une famille à promesses :

- le Ro 640802 (Roche) fait l'objet d'études de phase III ;

seul le zanamivir (Relenza® développé par GlaxoWellcome) par voie inhalée a fait à la date de septembre 1999 l'objet d'essais cliniques suffisants et obtenu un enregistrement. Globalement il existerait une réduction de la durée des symptômes de 1 à 3 jours :

- chez les patients dont il est prouvé qu'il s'agit bien d'une infection à virus grippal,

- chez les patients fébriles au moment de l'inclusion, mais pas chez ceux qui n'ont pas de fièvre,

lorsque le traitement (pour 5 jours) est débuté moins de 36 heures après le début des symptômes

(au-delà il n'y a plus de différence, que les patients reçoivent ou non du zanamivir),

- une réduction de la charge virale nasopharyngée a également été obtenue.

Quelles indications pourraient être retenues pour les antiviraux en curatif ?

- En période pandémique ;
- chez des sujets fébriles ;
- 36 heures au maximum après le début des symptômes.

Quels bénéfices ?

- Réduction de la durée des symptômes : à peu près documentée ;
- réduction de leur gravité : avancée mais non documentée ;
- diminution du risque de décès : possible, mais non documentée ;

- diminution du risque de surinfection : non documentée ;
- diminution du coût de l'hospitalisation : aucune information.

Problèmes d'émergence de résistance

- Oui pour amantadine et rimantadine lors d'utilisation clinique extensive ;
- documentation clinique très limitée pour les inhibiteurs de la neuraminidase ;
- des essais in vitro et sur modèles animaux font état d'un risque faible : à vérifier.

Cas particuliers : enfants

À ce jour, chez l'enfant, **un seul médicament est disponible : le Mantadix®**. Exclusivement pour les gripes A. **Il n'y a pas de présentation pédiatrique.**

De ce fait, l'utilisation avant l'âge de 6 ans est impossible. Après l'âge de 6 ans, elle est délicate compte tenu de la dose quotidienne optimale (150 mg/j) et de la présentation en capsules non sécables de 100 mg. Il doit être prescrit avant 48 heures après le début des symptômes. Lors du traitement curatif, les effets indésirables sont de l'ordre de 10 % et le risque de résistance est élevé dès la fin de celui-ci.

Les pédiatres demandent le développement d'une forme pédiatrique adaptée d'antineuraminidases.

Au total

- En France, en septembre 1999 :
 - rimantadine : non, car pas d'AMM dans cette indication ;
 - amantadine : oui, AMM mais limites : toxicité, potentiel de résistance, stock disponible ;
 - zanamivir : oui, AMM, mais limites : quantité disponible.
- En pratique :
 - si les stocks sont suffisants : indications en curatif pour toute grippe ;
 - si les stocks sont limités : offrir la priorité à ceux qui médicalement pour cette pandémie auront été définis à risque dominant pour ce variant (informations télématiques).

Ce document devra être actualisé dès publication des résultats des autres inhibiteurs de neuraminidase et dès obtention de leur AMM.

QUESTION 6 - BÉNÉFICES ÉVENTUELS DES ANTIVIRAUX UTILISÉS EN PROPHYLAXIE DE LA GRIPPE LORS D'UNE PANDÉMIE NON VACCINALE

La prophylaxie médicamenteuse prend alors toute son importance soit isolément, soit en précédant la

vaccination. Deux molécules ont reçu une AMM dans la prophylaxie, la rimantadine et l'amantadine qui reste seule commercialisée en France. Les inhibiteurs de neuraminidase n'ont pas encore d'autorisation en prophylaxie.

Les études cliniques

L'amantadine et la rimantadine, en traitement préventif de 7 à 11 jours ont, dans l'infection grippale expérimentale, montré pour un traitement de 7 à 11 jours une réduction du risque grippal de 50 à 90 %. En prophylaxie de l'infection grippale naturelle (traitement de 30 à 42 jours), l'amantadine diminue le risque de grippe de 50 à 100 %, y compris chez l'enfant et en collectivité. La prophylaxie médicamenteuse n'empêche pas le contagio et l'apparition des anticorps.

Des effets indésirables interviennent avec l'amantadine dans 20 à 50 % des cas. Ils peuvent limiter l'utilisation du produit. Ils sont responsables d'arrêt prématuré du traitement dans un pourcentage variant de 7 à 37 %. Ils peuvent survenir chez les sujets âgés, malgré la réduction de la posologie à 100 mg par jour. Les effets graves sont surtout neuropsychiatriques.

Précautions d'emploi

Pour l'amantadine, il est impératif d'adapter les posologies en cas d'altération de la fonction rénale et chez le sujet âgé car les effets indésirables sont en partie dose-dépendants. D'après le dictionnaire Vidal 1999 :

- enfant de plus de 1 an, théoriquement : 5 mg/kg/j, sans dépasser 150 mg en deux prises par jour ; on rappelle qu'il n'y a pas de présentation pédiatrique, ce qui rend l'utilisation impossible avant l'âge de 6 ans ;
- adulte : 200 mg/j en une ou deux prises (avant 16 h en raison du risque d'insomnie) ;
- plus de 65 ans ou clairance de la créatinine à 40-50 mL/min : une dose de 100 mg/j ;
clairance de la créatinine à 30 mL/min : 200 mg x 2 par semaine, et à 20 mL/min : 100 mg x 3 par semaine ;
- clairance à 10 mL/min ou hémodialyse : 100 mg en alternance avec 200 mg tous les 7 jours.

Inhibiteurs de la neuraminidase

Le zanamivir et le GS4104 sont des molécules en cours de développement. Analogues de l'acide sialique, ils inhibent la neuraminidase des virus grippaux :

l'absorption digestive du zanamivir est médiocre, rendant nécessaire le spray endonasal ou la voie inhalée endobuccale ;

le GS4104 qui a le même mode d'action est une prodrogue dont l'absorption est majorée par l'alimentation et habituellement bien tolérée.

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont donc prometteurs, mais n'ont pas encore d'indication officielle en prophylaxie (mai 1999).

Résistance du virus grippal A en pratique clinique

L'émergence d'une souche résistante à l'amantadine en cours de traitement en curatif est possible. Elle n'est pas synonyme d'échec mais est à l'origine d'une possible dissémination qui peut mettre en cause l'efficacité d'une prophylaxie en collectivité. Mais le risque de transmission de souches mutées lors de traitements préventifs semble faible, et n'est pas connu en situation de traitement à grande échelle.

Avec les inhibiteurs de neuraminidase, leur utilisation en prophylaxie de masse s'accompagnera de la sélection de souches résistantes.

En mai 1999, les stratégies de prophylaxie médicamenteuse doivent être analysées en fonction du bénéfice individuel, en considérant les facteurs de risque particuliers à un ou des individus, ou du bénéfice collectif (économie, rapport bénéfice/risque, avec possibilité d'effet indésirable et d'émergence de résistance). **Il n'est pas possible de considérer la prophylaxie médicamenteuse sans envisager les mesures d'hygiène, la limitation des visites, le confinement des patients grippés dans des unités désignées à cet effet, on à leur domicile, selon les recommandations des autorités ministérielles.**

Propositions d'indications de prophylaxie médicamenteuse dans une pandémie grippale non vaccinale

La circulation du nouveau virus ayant été détectée en France par les systèmes de veille sanitaire, et le seuil épidémique franchi, la prophylaxie antivirale peut être prescrite. Elle s'adresse à une large population dans l'attente d'un vaccin correspondant à la souche reconnue. L'approvisionnement en médicament (amantadine) est un élément essentiel de la prophylaxie. Les stocks risquent d'être insuffisants en cas de prescriptions étendues et la capacité de production insuffisante pour répondre à la demande.

De plus, les problèmes de tolérance doivent faire considérer le rapport bénéfice/risque avec les produits disponibles dans l'attente des nouvelles molécules.

Les recommandations des CDC d'Atlanta définissent les patients à risques qui à titre personnel peuvent tirer bénéfice d'une prophylaxie, et les personnes au contact des sujets malades qu'il faudra traiter dans le but de limiter la dissémination dans la collectivité.

En mai 1999, le seul médicament disponible dans cette indication est l'amantadine.

La prophylaxie sera débutée obligatoirement en l'absence de tout signe clinique. Elle sera administrée aux posologies usuelles. Elle pourra être proposée :

- aux personnes vivant sous le même toit que les malades ou à leur contact direct, pour une durée de 10 jours en sachant qu'il n'y a pas de prophylaxie possible avant l'âge de 6 ans ;

- aux personnels de santé exposés au contact avec les grippés pour une durée de 4 à 6 semaines, en fonction de la durée de l'épidémie ;

- aux patients en institution, au contact de malades, pour une durée de 4 à 6 semaines ;

- en cas de vaccination adaptée au nouveau virus, la prophylaxie médicamenteuse devra être poursuivie 2 à 3 semaines après l'injection. Chez l'enfant, pour couvrir l'efficacité jusqu'à la deuxième injection, la prophylaxie sera poursuivie 4 à 6 semaines ;

- l'extension de la prophylaxie à d'autres groupes relève des autorités.

Conclusion

La survenue d'une pandémie grippale à virus non vaccinal rend nécessaire l'utilisation d'une prophylaxie médicamenteuse antivirale en raison d'un délai de fabrication de plusieurs mois d'un vaccin adapté. L'amantadine est actuellement la seule molécule disponible en France mais en faible quantité. Elle entraîne des effets secondaires qui en limitent l'utilisation. De nouvelles molécules prometteuses (inhibiteurs de la neuraminidase) sont encore en développement et ont prouvé leur efficacité en curatif. Leur indication n'est pas validée en prophylaxie.

Il existe des limites à la prescription élargie d'une telle prophylaxie, en particulier :

- la toxicité du traitement dont il faut adapter la posologie ;

- l'éventuelle sélection de souches résistantes.

Une prophylaxie pourrait être orientée initialement vers des sujets contacts et les personnels de santé et ciblée secondairement, en fonction des groupes à risque identifiés au début de la pandémie.

QUESTION 7 - CRITÈRES DE DÉCISION D'HOSPITALISATION

Une pandémie de grippe non vaccinale conduirait à de nombreuses hospitalisations et consultations d'urgence, soit du fait d'une gravité réelle, soit du fait de la seule présence de signes fonctionnels gênants, mais sans gravité réelle. C'est pourquoi, et dans le but de répartir la prise en charge des malades entre le médecin généraliste et l'hôpital, puis à l'intérieur de l'hôpital, le groupe de travail propose :

- une définition des groupes à risque de mortalité élevée ;

- un rappel des signes de gravité communs à toutes les infections des voies respiratoires basses.

Définition de groupes à risque de complication

Il n'existe aucune donnée pertinente dans la littérature permettant d'identifier à l'avance quels seraient les groupes de patients les plus à risque de développer des complications menaçant le pronostic vital au cours d'une pandémie grippale. **Cette information devrait pouvoir être obtenue rapidement en cas de pandémie par le biais des structures nationales ou internationales de veille sanitaire.** A ce jour, les données issues des travaux consacrés aux pneumonies communautaires en périodes interpandémiques permettent néanmoins de qualifier les groupes suivants :

- sujets âgés de plus de 65 ans, patients vivant en institution,

- pathologie bronchopulmonaire ou cérébrovasculaire sous-jacente,

- insuffisance cardiaque,

- néoplasie sous-jacente,

- hépatopathie,

- insuffisance rénale chronique,

- diabète,

auxquels il convient d'ajouter l'immunodépression (y compris les transplantés), la grossesse (en particulier au 3^e trimestre), les mucoviscidoses et les hémoglobinopathies.

L'appartenance du patient à l'un de ces groupes ne conduit pas nécessairement à l'hospitalisation, mais l'attention du médecin généraliste doit être renforcée à la recherche de signes de gravité présents ou à venir.

Les signes de gravité

Les signes qui doivent être recherchés et qui conduisent à l'hospitalisation sont avant tout cliniques et doivent être identifiés par le médecin généraliste :

- un trouble de la vigilance, une désorientation, voire une confusion aiguë ;

- une fréquence respiratoire supérieure à 30/min ;

- une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, ou inférieure de 40 mmHg et plus par rapport à la pression artérielle systolique habituelle du patient ;

- température inférieure à 35 °C ou supérieure ou égale à 40 °C ;

- fréquence cardiaque supérieure à 120/min.

Les études disponibles (groupe 1 de Fine) conduisent à recommander la prise en charge ambulatoire intégrale (mortalité prévisible < 0,5 %) si le patient répond aux critères suivants :

- âge < 50 ans ;

absence de comorbidité ;
absence de signe de gravité.

Propositions du groupe de travail

Le recours à un système hospitalier de prise en charge (en pratique le SAU) pourrait être régulé par les propositions suivantes du groupe de travail.

Organisation des filières de soins

Une pandémie devrait conduire nécessairement à l'information du grand public : non-utilisation des structures d'urgence pour des consultations mineures compte tenu de l'afflux prévisible ; renouvellement automatique, et à titre exceptionnel, des traitements au long cours ; et d'une façon générale optimisation du recours aux structures de soins hospitalières publiques ou privées (« Plan ORSEC-Grippe »), ainsi qu'aux structures d'alternative à l'hospitalisation partout où elles existent.

Le recours en ambulatoire aux examens complémentaires devra être mesuré. Pour la radiographie pulmonaire, celle-ci ne sera indiquée qu'en cas de suspicion clinique de pneumopathie bactérienne (primitive ou de surinfection).

Classement des structures de soins selon leur niveau technique de prise en charge

- Niveau 1 : surveillance clinique simple, permettant de s'assurer de l'observance du traitement, mais capable de dépister l'apparition d'un signe de gravité ;
- niveau 2 : oxymétrie de pouls souhaitable, et possibilité d'une oxygénothérapie, d'une aérosol thérapie et d'une antibiothérapie parentérale.

Pour ces deux niveaux, une réévaluation clinique à j3 conduira soit au retour à domicile, soit au recours à une structure de niveau 3 :

- niveau 3 : structures pouvant évaluer complètement le patient en urgence (radiographie, gazométrie artérielle) et disposant de lits de soins intensifs ou de réanimation.

Mobilisation des ressources intrahospitalières

Le renforcement des zones d'accueil de niveau 2 à l'intérieur des hôpitaux pourrait être décidé par la transformation provisoire des hôpitaux de jour en zones d'hospitalisation de courte durée venant renforcer le service porte du SAU.

Autres suggestions relatives à la communication des informations

Un site officiel télématique d'information sur la pandémie devrait être créé et testé en période interpan-démique.

Une fiche d'observation préformatée comportant l'ensemble des **paramètres cliniques** (facteurs de risque, signes de gravité) devrait être disponible pour assurer la continuité des soins entre le médecin généraliste et l'hôpital. Son modèle devrait être disponible sur le site télématique.

Orientation à l'intérieur de l'hôpital

Il n'existe aucune donnée disponible spécifique à la grippe permettant de contribuer à répondre à cette question. Les propositions suivantes s'appuient donc sur les recommandations construites à partir des données recueillies dans les pneumonies communautaires ou les infections à VRS.

L'infection respiratoire aiguë spécifique de la grippe peut aller de la simple gêne fonctionnelle à la détresse respiratoire sévère avec hypoxémie.

Parmi les examens complémentaires qu'il semble nécessaire de réaliser en urgence, la radiographie pulmonaire est justifiée devant l'existence de signes respiratoires permettant de suspecter une pneumopathie de surinfection. La gazométrie artérielle est justifiée par un rythme respiratoire $\geq 30/\text{min}$ et/ou une saturation $\text{SpO}_2 \leq 95\%$.

L'orientation secondaire du patient à partir du SAU devra tenir compte :

- de l'existence ou non de signes cliniques de gravité : en leur absence, la possibilité d'un retour à domicile tiendra compte de la présence d'un médecin traitant pouvant assurer la surveillance dans les jours qui suivent ;
- du contexte social (grand âge, isolement) ;
- de l'existence de signes paracliniques orientant vers les soins intensifs ou la réanimation :

RR $> 30/\text{min}$,

- $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250 \text{ mmHg}$,

- nécessité d'une ventilation assistée par ventilation non invasive ou intubation.

- PAM $< 70 \text{ mmHg}$ ou PAS $< 90 \text{ mmHg}$, ou indication de drogue vasoactive pendant plus de 4 h,

- diurèse $< 30 \text{ mL}$ en 4 h,

- indication d'épuration extrarénale.

Les critères d'hospitalisation de l'enfant

Chez l'enfant, il n'y a pas de score d'hospitalisation publié dans la littérature mondiale. L'expérience pratique repose sur l'identification de facteurs de gravité conduisant à l'hospitalisation :

signes de détresse respiratoire, a fortiori la survenue d'apnées ou l'existence de troubles de la vigilance ;

- difficultés alimentaires ;

- tolérance clinique médiocre de la fièvre, malgré les mesures adaptées ;

- signes de déshydratation aigus associés éventuels ;

~ contexte particulier : très jeune âge (inférieur à 3 mois), antécédents de prématurité et/ou situations à risque connues, précarité familiale.

Un seul facteur présent suffit à justifier l'hospitalisation.

QUESTION 8 – RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES AU NIVEAU DES AUTORITÉS

Dès 1999

• Pour permettre aux médecins généralistes de remplir leur rôle lors d'une future pandémie grippale, nous recommandons aux autorités sanitaires de :

~ promouvoir les études cliniques sur les bénéfices symptomatiques des traitements non médicamenteux (hydratation, repos, etc.) ;

~ développer l'éducation pour la santé sur l'usage des médicaments dans la grippe non compliquée, en dédramatisant la grippe aiguë non compliquée, en commençant par l'exemple de l'antibiothérapie inutile ;

~ favoriser la réalisation d'études sur les moyens de réduire la durée d'alitement (et d'arrêt de travail) ;

~ promouvoir la réflexion sur les méthodes de lutte contre la transmission interhumaine des virus grippaux.

~ améliorer ou raccourcir les délais de réponse des filières de diagnostic virologique de la grippe pour obtenir une réponse en 24 heures (utilité de la prophylaxie dans les 48 heures, voire 36 heures). Actuellement, en pratique, la réponse virologique revient à j3. Il serait souhaitable de rendre la filière opérationnelle avant la survenue de la pandémie. Le test de diagnostic rapide pourrait être un complément en pédiatrie, moins coûteux que les autres examens complémentaires, mais il nécessite une formation préalable, nécessaire même si minimale, et la levée des problèmes de non remboursement lorsqu'il est effectué par un non biologiste.

• Les pédiatres demandent le développement d'une forme pédiatrique adaptée d'inhibiteurs des neuraminidases. Si, dans un avenir proche, ces médicaments étaient mis à disposition chez les enfants de moins de 12 ans, dans le contexte d'une pandémie, le ratio volume de médicaments disponibles/nombre d'enfants à traiter serait en faveur de l'identification des groupes à risque médical et des groupes cibles.

• Un site officiel télématique d'information sur la pandémie devrait être créé et testé en période inter-pandémique. Une fiche d'observation préformatée comportant l'ensemble des paramètres cliniques (facteur de risque, signes de gravité) devrait être disponible pour assurer la continuité des soins entre le

médecin généraliste et l'hôpital. Son modèle devrait être disponible sur le site télématique.

• Le calendrier vaccinal est à maintenir dans les limites des contraintes professionnelles liées à la pandémie. L'objectif principal est d'éviter des ruptures du programme français et l'émergence d'épidémies de maladies virales (la rougeole notamment). Dans la mesure des stocks disponibles, le vaccin antigrippal trivalent en cours peut être utilisé dans les groupes à risque tels qu'ils ont été définis en période inter-pandémique. Parmi les vaccinations recommandées, le vaccin antipneumococcique peut être particulièrement utile.

L'intérêt du vaccin antigrippal trivalent est lié à son efficacité sur la circulation résiduelle de virus de type B ou d'un autre sous-type de virus A. Le nouveau virus de la pandémie est susceptible de précéder ou d'accompagner leur circulation. Il n'est pas exclu que les patients vaccinés avec le vaccin en cours puissent bénéficier malgré tout d'une protection croisée au moins partielle portant sur des antigènes communs aux anciens et au nouveau virus (par exemple protéine M2 ou neuraminidase si elle est commune...).

• Ce texte court doit être diffusé dès à présent, le plus largement possible, pour que chaque praticien puisse connaître à l'avance la conduite en cas de pandémie.

Lors de la pandémie

• Il est probable qu'une telle pandémie évoluerait en deux vagues séparées de quelques mois. Il ne faudra pas se rassurer du niveau de la première pour minorer l'ampleur et les risques de la seconde.

• Dès le début de la pandémie, stimuler le dispositif de pharmacovigilance pour détecter les effets indésirables des traitements à visée symptomatique de la grippe, renforcer le dispositif de rétro-information en direction des prescripteurs et des urgentistes, pour les avertir des pièges diagnostiques liés aux effets indésirables médicamenteux méconnus.

• Lorsque sera reconnu à l'échelon mondial une pandémie à virus grippal non vaccinal, il faudra :

définir, le plus tôt possible, les populations à risque en fonction des données recueillies par le ministère avec ce nouveau virus ;

- dénombrer le volume de chaque population à risque ;

établir le rapport bénéfice/risque des antiviraux en prophylaxie pour chaque population ;

- établir le rapport bénéfice/risque des antiviraux en curatif pour chaque population ;

- évaluer les conséquences psychologiques et sociales de l'exclusion ou de l'absence de prophylaxie médicamenteuse.