



Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie en 2005[☆]

Texte long

Groupe de travail*

Disponible sur internet le 25 octobre 2005

Bureau des consensus de la SPILF :

Coordonateur : C. Chidiac (Lyon)

J.-P. Bru (Annecy), France, **P. Choutet** (Tours), France, **J.-M. Decazes** (Paris), France, **L. Dubreuil** (Lille), France, **C. Leport** (Paris), France, **B. Lina** (Lyon), France, **C. Perronne** (Paris), France, **D. Pouchain** (Vincennes), France, **B. Quinet** (Paris), France, **P. Weinbreck** (Limoges), France.

Groupe de travail

Président : M Garre (Brest)

Chargée de projet : R Le Berre (Brest)

J. Belmin, Sevrans (Gériatrie), **F. Carrat**, Paris (Épidémiologie), **C. Chidiac**, Lyon (Maladies infectieuses et tropicales), **J.-M. Cohen**, Paris (Grog), **M. Garre**, Brest (Maladies infectieuses et tropicales), **R. Le Berre**, Brest (Maladies infectieuses et tropicales), **P. Leophonte**, Toulouse (Pneumologie), **J. Luciani**, Coligny (Médecine générale), **J.-C. Manuguerra**, Paris (Microbiologie), **I. Morer**, Saint-Denis (Afssaps), **D. Salmon-Ceron**, Paris (Maladies infectieuses et tropicales), **P. Veyssier**, Compiègne (Médecine interne), **C. Weil-Olivier**, Paris (Pédiatrie)

Experts

S. Ansart, Brest (Maladies infectieuses et tropicales), **J. Belmin**, Sevrans (Gériatrie), **F. Carrat**, Paris (Épidémiologie), **E. Caumes**, Paris (Maladies infectieuses et tropicales), **C. Chidiac**, Lyon (Maladies infectieuses et tropicales), **Y. Domart**, Compiègne (Réanimation), **M. Garre**, Brest (Maladies infectieuses et tropicales), **R. Le Berre**, Brest (Maladies infectieuses et tropicales), **P. Leophonte**, Toulouse (Pneumologie), **J. Luciani**, Coligny (Médecine générale), **J.-C. Manuguerra**, Paris (Microbiologie), **I. Morer**, Saint-Denis (Afssaps), **D. Salmon-Ceron**, Paris (Maladies infectieuses et tropicales), **M. Schwarzingger**, Paris (Institut national de la santé et de la recherche médicale), **P. Veyssier**, Compiègne (Médecine interne), **C. Weil-Olivier**, Paris (Pédiatrie)

[☆] Tous les droits de reproduction, de représentation, ainsi que de traduction sur ce texte appartiennent exclusivement à la SPILF, quel que soit le support utilisé. Ainsi tout projet de reproduction ou de diffusion de ce texte, doit préalablement faire l'objet d'une autorisation expresse de la SPILF.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.garre@chu-brest.fr (M. Garre).

Groupe de relecture

F. Ader, Tourcoing (Réanimation médicale et Maladies infectieuses), **D. Annane**, Garches (Réanimation médicale), **M. Alvarez**, Toulouse (Maladies infectieuses et tropicales), **C. Attali**, Epinay sous Senart (Médecine générale), **I. Bonmarin**, Paris (Institut de veille sanitaire), **A. Bourillon**, Paris (Pneumologie), **F. Bricaire**, Paris (Maladies infectieuses et tropicales), **E. Casalino**, Paris (Urgences), **P. Chavanet**, Dijon (Maladies infectieuses et tropicales), **T. Debord**, Saint-Mandé (Maladies infectieuses et tropicales), **J.-C. Desenclos**, Paris (Institut de veille sanitaire), **M. Dupon**, Bordeaux (Maladies infectieuses et tropicales), **C. Dusser**, Paris (Pneumologie), **A.-L. Fauchais**, Limoges (Gériatrie), **F. Herry**, Brest (Médecine générale), **K. Faure**, Tourcoing (Réanimation médicale et maladies infectieuses), **D. Floret**, Lyon (Réanimation pédiatrique), **J.-P. Grignet**, Denain (Pneumologie), **E. Grimprel**, Paris (Pédiatrie), **J.-C. Guerin**, Lyon (Pneumologie), **B. Guery**, Tourcoing (Réanimation médicale et maladies infectieuses), **C. Hannoun**, Paris (Institut Pasteur), **P. Hochedez**, Paris (Maladies infectieuses et tropicales), **B. Housset**, Créteil (Pneumologie), **O. Jonquet**, Montpellier (Réanimation médicale), **B. Lina**, Lyon (Virologie), **P. Massip**, Toulouse (Maladies infectieuses et tropicales), **D. Petitpretz**, Le Chesnay (Réanimation), **D. Peyramond**, Lyon (Maladies infectieuses et tropicales), **D. Pouchain**, Vincennes (Médecine générale), **J.-L. Pourriat**, Paris (Urgences), **F. Raffi**, Nantes (Maladies infectieuses et tropicales), **R.-M. Rouquet**, Toulouse (Pneumologie), **J.-P. Sollet**, Argenteuil (Réanimation), **P. Tattevin**, Rennes (Maladies infectieuses et tropicales), **R. Thomas**, Rennes (Réanimation), **S. Vaux**, Paris (Institut de veille sanitaire), **P.-M. Viso**, Mantes-La-Jolie (Urgences), **Y. Yasdanpanah**, Tourcoing (Maladies infectieuses et tropicales), **P. Zuck**, Metz (Pneumologie)

Les questions posées au groupe de travail sont les suivantes :

Question 1 : *Quel est l'impact médical et socioéconomique de la grippe ?*

Question 2 : *Comment reconnaître la grippe ? Quels sont les outils du diagnostic virologique ? Quand y recourir ? Comment ? Chez qui ? Dans quel contexte ?*

Question 3 : *Prise en charge curative de la grippe, critères d'hospitalisation.*

Question 4 : *Prévention vaccinale.*

Question 5 : *Prévention non vaccinale.*

Question 6 : *Recommandations de prise en charge d'une épidémie de grippe en collectivité*

Question 7 : *Vacciner ou traiter la grippe dans la population adulte. Apport des analyses médicoéconomiques.*

Introduction

Dans le monde, 20 % des enfants et 5 % des adultes ont une grippe symptomatique chaque année [1]. Celle-ci est responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes. La vaccination est capitale pour la prévention de cette maladie. Compte tenu du développement de méthodes de diagnostic du virus et de la mise à disposition d'antiviraux spécifiques, les inhibiteurs de la neuraminidase, il a paru important d'élaborer des stratégies de prise en charge curative et prophylactique de la grippe en situation interpandémique. Les grades des recommandations utilisées sont indiqués dans l'Annexe 1.

1. Question 1 : quel est l'impact médical et socioéconomique de la grippe ?

1.1. La mortalité (Fig. 1)

La grippe peut conduire au décès soit directement, c'est à dire par des complications spécifiques de l'infection par un

virus grippal — on parle de mortalité directe —, soit par décompensation d'une maladie chronique sous-jacente — on parle alors de mortalité indirecte —. Le ratio mortalité indirecte/mortalité directe est de l'ordre de 2 à 8 [2–8].

Il n'existe pas d'étude mettant en relation, au niveau individuel, les circonstances du décès avec une infection par la grippe virologiquement documentée. Les études de mortalité reposent toutes sur le même principe :

- calcul du niveau de base de mortalité ;
- imputation à la grippe de l'excès de mortalité par rapport au niveau de base, en période de circulation du virus Influenza. Les décès ainsi comptabilisés en excès peuvent être causés directement ou indirectement par la grippe. On estime ainsi à 7600 le nombre moyen annuel de décès liés à la grippe chez les plus de 75 ans en France, soit 216/100 000. Un des inconvénients de ces études est l'imputation à la grippe d'autres pathogènes respiratoires (virus respiratoire syncytial en particulier).

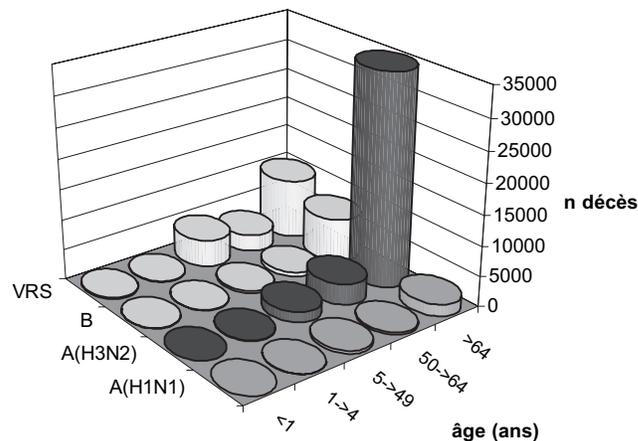


Fig. 1. Nombre de décès annuel moyen par classe d'âge et par virus respiratoires (virus grippaux ou VRS : virus respiratoire syncytial) aux États-Unis entre 1990 et 1999. (d'après [2]).

Une autre méthode indirecte pour quantifier la mortalité par grippe est la comparaison de la mortalité des groupes vaccinés à celle des non vaccinés : chez les personnes de plus de 65 ans, la vaccination antigrippale réduit de 30 à 50 % la mortalité toutes causes confondues en période de circulation des virus grippaux [9]. On trouve alors une mortalité imputable à la grippe beaucoup plus importante que celles des études précédentes, sans qu'aucune explication ne soit donnée sur cette discordance [10].

1.2. Morbidité

Il est possible de distinguer la morbidité selon qu'elle nécessite ou non une hospitalisation. Le Tableau 1 indique les taux d'hospitalisation par classe d'âge et par groupes à risque de complication.

La morbidité ne nécessitant pas d'hospitalisation doit tenir compte des différentes modalités d'expression clinique de l'infection grippale, de leurs conséquences en matière d'utilisation des ressources médicales (consultation), et du manque de spécificité du tableau « syndrome grippal » (Fig. 2).

Il est ainsi possible de distinguer les études qui vont présenter :

- *le taux d'infection par un virus grippal* : proportion de sujets infectés par un virus grippal qu'ils soient symptomatiques ou non sur l'ensemble de la population mis

Tableau 1
Taux d'hospitalisation par tranches d'âge.

Population	Taux/100 000	Références
Enfants		[11–13]
< 6 mois	1000	
< 2 ans	150	
deux à quatre ans	26	
Adultes		[14–16]
15–65 ans sans risque	< 1–80	
15–44 ans à risque	210	
44–65 ans à risque	560	
Sujets âgés		[15–17]
> 65 ans sans risque	185	
> 65 ans à risque	1800	

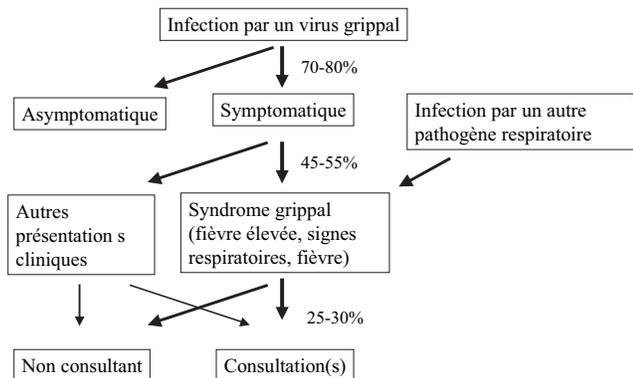


Fig. 2. Représentation schématique des différents « compartiments » dans lequel peut se situer un individu vis-à-vis de l'infection par un virus grippal.

en contact avec le virus. Ce taux peut être mesuré par l'intermédiaire d'études de cohortes avec détermination du statut sérologique des individus au début et en fin de saison grippale. Ces taux sont de 50 % chez l'enfant et de 20 à 30 % chez les adultes [18,19].

- *le taux d'attaque par un virus grippal* : proportion de sujets infectés par un virus grippal et symptomatiques sur l'ensemble de la population mis en contact avec le virus. Une revue systématique récente [1] montre que le taux d'attaque moyen est de 6,55 % (IC à 95 % : 2,91–12,59 %) chez les adultes (neuf études poolées), de 19,21 % (IC à 95 % : 14,89–24,47 %) chez les enfants (sans distinction d'âge, neuf études poolées), de 6,17 % chez les sujets âgés de plus de 60 ans mais non institutionnalisés (IC à 95 % : 2,91–12,59 %) (deux études) et de 4,85 % (IC à 95 % : 2,82–8,17 %) chez les sujets âgés vivant en institution (huit études poolées).
- *La proportion incidente de consultations pour syndrome grippal* : proportion de consultations pour syndrome grippal sur l'ensemble des consultations. En France, les données du réseau sentinelle de l'Inserm montrent que 3,4 % des consultations de médecine généralistes sont consacrées à la prise en charge de syndromes grippaux [20]. Les enfants sont le groupe d'âge le plus touché.

1.3. Impact socioéconomique

Très peu de travaux en France ont réellement documenté l'impact socioéconomique de la grippe. Celui-ci est dominé par la morbidité ambulatoire. Le coût d'une grippe est décomposé en coûts directs, principalement liés à la prise en charge médicale de la grippe et à son traitement (Tableau 2), et en coûts indirects, traduction monétaire des pertes de production

Tableau 2
Soins et ressources médicaux utilisés par les consultants en médecine générale présentant un syndrome grippal virologiquement confirmé (d'après [21])

	Cas index (n = 395)
Nombre de consultations pour l'épisode (%)	
1	72
2	22
> 2	6
Type de consultation : à domicile (vs au cabinet du médecin) %	39
Nombre de traitements différents prescrits au décours de la consultation	3,7 ± 1,5
Type de traitement %	
Salicylates	34
Autres antipyrétiques, analgésiques	91
Médicaments de confort pour le nez ou la gorge	47
Antitussifs	82
Antibiotiques	53
Inhibiteurs de la neuraminidase	5
Traitement homéopathique, vitamines	20
Autres	21
Durée de traitement-jours (médiane et IC à 95 %)	8 (8–9)

Tableau 3

Impact sur le travail chez les consultants en médecine générale présentant un syndrome grippal virologiquement confirmé (d'après [21])

	Cas index actif (n = 199)
Journées de travail perdues	4,0 ± 2,8
Ne cessent pas le travail (%)	9
Durée jusqu'à la reprise totalement « normale » des activités professionnelles-jours (médiane et IC à 95 %)	7 (7–9)

liées à l'absence au travail du fait de la maladie (Tableau 3). Ce sont ces derniers coûts qui sont prépondérants.

2. Question 2 : Comment reconnaître la grippe ? Quels sont les outils du diagnostic virologique ? Quand y recourir ? Comment ? Chez qui ? Dans quel contexte ?

Le diagnostic clinique repose sur une association de signes appelée syndrome grippal sans qu'il n'y ait de définition consensuelle internationale de ce terme. La confirmation par un test biologique peut entrer dans la définition suivant le contexte : surveillance de la circulation du virus Influenza, évaluation de l'efficacité de traitement [22].

2.1. Comment reconnaître la grippe ?

2.1.1. Forme habituelle

La période d'incubation dure un à quatre jours (en moyenne deux jours) [23]. Les individus sont contagieux jusqu'à cinq jours après le début des signes. La fréquence des signes cliniques est indiquée dans le Tableau 4. L'évolution est brève : la température décroît en deux à quatre jours, les autres signes s'estompent parallèlement, sauf l'asthénie et la toux qui peuvent persister plus de deux semaines.

Dans la plupart des études, le diagnostic de grippe est soupçonné en période de circulation virale, en présence d'une fièvre et d'au moins deux des symptômes suivants, apparaissant en moins de 48 à 72 heures : céphalées, myalgies, toux, maux de gorge. Dans ce cas de figure, le pourcentage de grippe confirmée (PCR, culture, immunofluorescence) est de l'ordre de 57 à 66 % [24–27]. En période de circulation grippale, les facteurs

prédictifs de grippe confirmée biologiquement sont la fièvre (supérieure à 37,8 °C) et la toux ; selon les études, la présence simultanée de ces deux signes a une valeur prédictive positive de 79 à 87 %, une valeur prédictive négative de 40 à 49 %, une sensibilité de 64 à 77 % et une spécificité de 55 à 67 % [24,28]. Cette sémiologie peut varier en fonction de la souche virale incriminée : lors d'une épidémie de grippe en France en 1995–1996, par exemple, une conjonctivite, la fatigue et l'absence de myalgies étaient l'apanage de l'infection par Influenza A/H1N1 [29].

Les examens complémentaires ne sont pas utiles sauf si l'examen clinique évoque un autre diagnostic.

2.1.2. Grippe compliquée

2.1.2.1. Complications respiratoires

La grippe favorise la survenue d'infections bactériennes. En témoignent la superposition temporelle des pics d'activité grippale et de pneumonies, et les données expérimentales. Les proportions des différentes complications respiratoires sont rapportées dans le Tableau 5. Le délai de survenue de ces infections bactériennes est variable. La prise d'antibiotique administrée pour complications des voies respiratoires basses après une grippe est maximale entre le troisième et le dixième jour après le début de la grippe [30].

2.1.2.1.1. Voies respiratoires basses

Bronchites

La bronchite aiguë est la complication respiratoire la plus fréquente.

Tableau 4

Fréquence (%) des signes cliniques de la grippe à partir de 2470 cas confirmés chez l'adulte [24] ; 87 % Influenza A, 13 % Influenza B

Asthénie	94
Myalgies	94
Toux	93
Anorexie	92
Congestion nasale	91
Céphalées	91
Fièvre (température > 37,8 °C)	68
Délai d'apparition des signes fonctionnels	29 heures

Tableau 5

Complications respiratoires de la grippe : étude cas-témoins. Adapté de [31].

	Cas (n = 141 293)		Témoins (n = 141 293)		RR	(IC 95 %)
	n	%	n	%		
Bronchite	2090	1,48	341	0,24	6,1	(5,5–6,9)
Pneumonie	540	0,38	28	0,02	19,3	(13,2–28,2)
Infection non spécifique des VR	7783	5,51	2415	1,71	3,2	(3,1–3,4)
Crise d'asthme	1277	0,9	266	0,19	4,8	(4,2–5,5)
Abcès pulmonaire	3	< 0,01	0		NC	NC
Pneumothorax	7	< 0,01	0		NC	NC
Croup	46	0,03	21	0,01	2,2	(1,3–3,7)
Sinusite	45	0,03	15	0,01	3,0	(1,7–5,4)
Total de ces infections	11367	8,04	3024	2,15	3,8	(3,6–3,9)
OMA	1479	1,05	572	0,4	2,6	(2,4–2,9)

OMA, otite moyenne aiguë ; VR, voies respiratoires ; RR, risque relatif ; NC, non calculé.

La grippe peut être cause d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de mucoviscidose ou de décompensation d'asthme [32–34]. Par manque de travaux spécifiques, l'étiologie de ces bronchites « de surinfection » est considérée comme superposable aux bronchites « en général ».

Pneumonies

La pneumonie compliquant la grippe peut être d'origine virale, bactérienne ou combinée. Le diagnostic de son étiologie a un impact thérapeutique.

- La pneumonie virale primaire (principalement due au virus de type A) a été décrite au cours de la pandémie de 1918. Elle survient au deuxième ou troisième jour. Volontiers associée à une insuffisance cardiaque congestive, à un œdème pulmonaire cardiogénique ou lésionnel, elle est de sombre pronostic [23,35,36].
- La pneumonie bactérienne secondaire est la complication la plus fréquente conduisant à une hospitalisation. La fréquence de survenue des pneumonies varie de moins d'1 à 1,8 % [27,30,37,38], et atteint 2,5 % chez les patients à risque ayant une grippe confirmée [30]. Les agents infectieux identifiés sont *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* [36,39,40]. *S. aureus* occupe la première place des diagnostics microbiologiques réalisés au cours des cas mortels de grippe lors d'épidémies anciennes [35]. Cependant, des bacilles à Gram négatif (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), voire des anaérobies pourraient être en cause chez le sujet âgé fragilisé hospitalisé ou en institution [39,40]. La pneumonie secondaire bactérienne survient à partir du cinquième ou septième jour de la grippe. On décrit donc une succession de deux phases [36,41] : la première phase est dominée par les symptômes de la grippe ; une amélioration est constatée entre j2 et j5 ; la seconde phase est caractérisée par une détérioration avec récurrence fébrile, toux productive, dyspnée. L'âge, la présence de comorbidités ou encore la nature de l'agent bactérien en cause sont autant de facteurs identifiés comme paramètres intervenant dans l'évolution vers le décès, lors de pneumonies bactériennes secondaires à un épisode grippal [42].

2.1.2.1.2. Infections des voies respiratoires hautes

Otite moyenne aiguë (OMA)

L'OMA surviendrait chez 35 % des enfants hospitalisés pour une grippe A [43]. Chez les enfants âgés en moyenne de cinq ans, inclus dans un essai clinique randomisé, la fréquence d'OMA est de 15 % dans le groupe recevant l'oseltamivir et de 16 % dans le groupe recevant le placebo [44]. La flore microbienne responsable d'OMA au cours de la grippe a été peu étudiée. Une étude finlandaise montre que *S. pneumoniae* est la bactérie la plus fréquemment isolée [45], les autres agents étant *H. influenzae* et *Moraxella catharralis*.

Sinusites

Kaiser *et al.* [38] rapportent dans le bras placebo d'une analyse poolée des essais zanamivir, une incidence de 4 %. Par manque de travaux spécifiques, l'étiologie de ces sinusites « de surinfection » est considérée comme superposable aux sinusites « en général ».

2.1.2.2. Complications neurologiques

Les méningo-encéphalites sont très rares. Elles surviennent surtout chez les enfants de moins de cinq ans, au moment des signes respiratoires ou plus rarement à distance (moins de trois semaines). Elles se manifestent par des troubles de conscience, des convulsions et parfois une défaillance multiviscérale [46]. La mortalité est d'environ 32 % [47]. La physiopathologie n'est pas complètement élucidée [48].

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, hyperammoniémie, hypoglycémie). Cette pathologie est associée à la prise d'acide acétylsalicylique dans 80 % des cas [49].

Des méningites à méningocoque survenant après une épidémie de grippe ont été décrites [50].

2.1.2.3. Complications cardiaques

Les myocardites et les péricardites sont exceptionnelles. Elles peuvent se traduire, quatre à sept jours après le début des signes de la grippe, par une augmentation de la dyspnée, des troubles du rythme, des anomalies de l'échographie cardiaque et une élévation des enzymes cardiaques [51].

2.1.2.4. Myosites : elles sont l'apanage de l'infection par Influenza B et se manifestent surtout chez les enfants par des douleurs musculaires et une élévation des CPK. Les signes s'amendent en trois à quatre jours.

2.1.3. La grippe chez l'enfant [13,35,52–62]

2.1.3.1. Clinique

La période de contagiosité peut durer plus de sept jours après le début des signes cliniques. Si la mortalité est très faible, la morbidité est d'autant plus importante que l'enfant est plus jeune (voir Tableau question 1). Des études ont montré des taux d'hospitalisations plus importants chez les enfants de moins de deux ans sans comorbidité par rapport aux enfants plus âgés [11,13].

Lorsque l'âge est inférieur à cinq ans, l'expression clinique diffère souvent de celle de l'adulte : une somnolence (50 %) et des symptômes gastro-intestinaux (40 %) sont fréquents. La grippe est le plus souvent asymptomatique avant l'âge d'un an (66 % entre 0 et six mois, 33 % entre six et 12 mois). Dans cette tranche d'âge, quand elle s'exprime, la grippe prend alors une allure sévère.

2.1.3.2. Diagnostic

Le diagnostic est clinique avec deux difficultés : le chevauchement avec d'autres viroses respiratoires hivernales dont l'allure clinique peut être proche [12,63–65] et la nécessité d'écartier à tout âge (surtout chez le petit enfant) un pro-

cessus bactérien avant de retenir l'hypothèse virale. Seules les manifestations graves méritent une confirmation virologique [66].

2.1.3.3. Complications

Les complications les plus fréquentes sont l'OMA (cf : ci-dessus) et les convulsions lors des poussées fébriles [35,52,67,68] chez près de 20 % des enfants âgés entre six mois et cinq ans hospitalisés.

2.1.4. La grippe chez le sujet âgé

2.1.4.1. Clinique

Si le syndrome grippal classique peut être observé chez les sujets âgés, certains symptômes comme les myalgies, le coryza, et les frissons, sont moins fréquents que chez l'adulte jeune, alors que d'autres comme la dyspnée sont plus fréquents [23]. D'autres manifestations cliniques, parfois trompeuses, sont possibles : une confusion mentale, une déshydratation, des chutes, une anorexie ou des troubles digestifs.

2.1.4.2. Diagnostic

Le diagnostic est clinique. Toutefois, il est impossible sur la seule base des signes cliniques de distinguer la grippe des autres viroses respiratoires, en particulier les infections liées au virus respiratoire syncytial ou à *Myxovirus parainfluenzae* [69]. Aussi, en cas d'épidémie de viroses respiratoires survenant en collectivité gériatrique, il est important de faire un diagnostic virologique précis et rapide dans la mesure où la grippe implique des mesures particulières pour limiter sa diffusion aux autres résidents. Dans cette situation, le diagnostic virologique chez quelques patients suffit à identifier l'agent à l'origine de l'épidémie. En dehors des situations d'épidémies, le diagnostic virologique est aussi souhaitable en cas de complications de la grippe.

2.1.4.3 Complications

Les complications de la grippe sont fréquentes chez les personnes âgées. L'atteinte pulmonaire peut entraîner une insuffisance respiratoire aiguë avec parfois un syndrome de détresse respiratoire aiguë pouvant être lié à un œdème lésionnel. La défaillance cardiorespiratoire est souvent liée à une maladie cardiaque ou respiratoire préexistante. Par ailleurs, une grippe sévère expose les sujets âgés fragilisés par une ou plusieurs maladies chroniques à un alitement, une réduction des apports alimentaires et hydriques, ce qui nécessite le recours à une aide pour les gestes de la vie quotidienne. Ces complications peuvent avoir des conséquences graves et prolongées : maladie veineuse thromboembolique, malnutrition, troubles de la marche et chutes, escarres de décubitus. Le déclin fonctionnel dans les semaines qui suivent la survenue d'une grippe a été constaté chez des sujets institutionnalisés [70].

2.1.5. Risques de la grippe chez la femme enceinte et chez le fœtus

Un excès de mortalité est montré lors des pandémies chez les femmes enceintes mais pas en période interpandémique.

Les données dans cette population sont pauvres. Sur 17 saisons grippales interpandémiques, Neuzil [71] rapporte un risque plus élevé d'hospitalisation pour cause cardiorespiratoire : l'odds ratio augmente de 1,44 (IC 95 % : 0,97–2,15) pour les femmes entre 14 et 20 semaines de gestation à 4,67 (IC 95 % : 3,42–6,39) pour les femmes entre 37 et 42 semaines de gestation par rapport à celles en post-partum. Le taux d'hospitalisation des femmes au troisième trimestre de grossesse sans comorbidité est de 21,74/10 000 femmes-mois. Ce chiffre est comparable à celui des femmes non enceintes avec comorbidités. La responsabilité de l'infection grippale dans l'avortement spontané ou l'hypotrophie n'a pas été confirmée par une étude cas-témoins où, sur les 1659 femmes enceintes suivies, 182 infections grippales ont été diagnostiquées au cours des deuxième et troisième trimestres [72].

2.1.6. La grippe chez l'immunodéprimé

Les patients immunodéprimés peuvent excréter par voie respiratoire de façon très prolongée le virus grippal, jusqu'à plusieurs mois [73,74].

2.1.6.1 Patients transplantés

Les complications de la grippe, en particulier les pneumonies sont beaucoup plus fréquentes dans cette population (notamment le transplanté pulmonaire) que chez les sujets sains. Les infections respiratoires aiguës chez les patients transplantés sont dues à la grippe dans 6 à 29 % des cas [75–77]. Chez les transplantés pulmonaires, les complications peuvent être gravissimes : pneumonie virale diffuse nécessitant une ventilation assistée [78,79]. Les autres types de transplantation se compliquent moins fréquemment de pneumonies sévères (30 % des cas dans la série de Hayden [[80] et 17 % dans celle de Vilchez [78]). Dans une étude chez des transplantés de moelle hospitalisés pour infection respiratoire haute [77], la pneumopathie compliquait la grippe dans 4,5 % des cas avec un taux de mortalité particulièrement élevé puisqu'il atteignait globalement 48 % des cas.

De plus, la grippe semble favoriser la réaction du greffon contre l'hôte [78,81].

2.1.6.2. Patients infectés par le VIH

Les études concernant la présentation clinique de la grippe dans cette population sont limitées et discordantes. Pour certains, cette pathologie serait plus grave en particulier chez les patients au stade Sida : durée prolongée [82,83], hypoxémie, complications pulmonaires et cardiaques plus fréquentes [14,82]. Une étude estime un risque de décès lié à la grippe de 9,4 et 14,6/10 000 chez les patients atteints de Sida, vs 0,09–0,10/10 000 chez les personnes de 25 à 54 ans [84]. Il a été observé une augmentation importante de la charge virale plasmatique du VIH (jusqu'à 100 fois) au cours de la grippe chez les patients non traités par antirétroviraux [85].

2.1.6.3. Grippe et pathologie respiratoire chronique

L'existence d'une pathologie respiratoire chronique (BPCO et/ou asthme) est une cause de surmortalité par grippe [8,86,87]. Le nombre d'hospitalisations pour exacer-

bations est plus grand en période d'épidémie grippale [88,89]. Le caractère aggravant des infections virales sur la fonction respiratoire de l'asthmatique est discuté depuis longtemps [90]. Toutefois les études sont difficilement comparables compte tenu de la variabilité des critères retenus pour le diagnostic de la crise d'asthme et pour l'identification de l'infection virale. Le virus grippal est responsable de 2 à 7,2 % des exacerbations de l'asthme chez l'enfant [34,91,92] et de 1 à 1,2 % chez l'adulte [93,94].

Le rôle de l'infection grippale sur le devenir respiratoire des patients atteints de mucoviscidose a été peu étudié [95].

2.1.6.4. Grippe et cardiopathie

La prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique est de 1 % en France. La grippe via ses complications bronchopulmonaires est un facteur majeur de décompensation de l'insuffisance cardiaque chronique. Ce sont surtout les études comparant les individus vaccinés aux non vaccinés qui soulignent l'importance des conséquences de la grippe en particulier en terme d'hospitalisation chez les insuffisants cardiaques chroniques.

2.1.6.5. Grippe et diabète

La grippe chez les patients diabétiques semble entraîner des taux d'hospitalisations et de mortalité plus élevés que dans la population non diabétique [96]. Il faut souligner que dans la plupart des études, les sujets ont d'autres facteurs de risque associés (pathologie cardiaque, rénale...). Le rôle de la grippe sur les complications métaboliques du diabète a été peu étudié ; deux travaux ont montré une augmentation du risque d'acidocétose lors des épidémies de grippe [97,98].

2.2. Diagnostic virologique

2.2.1. Rappel

2.2.1.1. Structure du virus

Les virus de la grippe appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*. Ce sont des virus enveloppés de 80 à 120 nm de diamètre [99]. Ils sont répartis en trois genres: *Influenza virus* A, B et C. Ce sont des virus à ARN dont le génome est segmenté. La désignation des souches décrit l'identité de la souche et la nature de ses antigènes de surface (HA et NA) en mentionnant l'espèce animale d'origine (oiseau, cheval, porc) si ce n'est pas une souche humaine [A/Hong Kong/1/68 (H₃N₂)]. Les virus humains de grippe A sont divisés en sous-types : A(H1N1), A(H3N2) et leur réassortant A(H1N2).

Les virions sont enveloppés, ce qui les rend sensibles aux détergents et aux solvants des lipides. Les virus A et B comportent deux types de protéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Le virus C a une seule protéine regroupant les fonctions assurées par les HA et NA des autres virus grippaux : L'hémagglutinine HE(F) [Hémagglutinine-Estérase-Facteur de Fusion].

La HA est la plus représentée des glycoprotéines de surface [100]. Après bourgeonnement et formation des virions, la HA est clivée en deux sous-unités HA₁ et HA₂ par des

protéases sans doute produites par les cellules de Clara. Cette étape est nécessaire pour que le virion soit infectieux. La HA est la cible majeure des anticorps neutralisants. Cinq « sites anticorps » ont été décrits. Ils sont hautement variables, leur plasticité permettant un échappement au système immunitaire [101].

La NA est l'autre protéine de surface des virus grippaux des types A et B ; elle est absente des virus de type C [102,103]. Il existe environ cinq fois moins de NA que de HA à la surface des particules virales. NA a une activité enzymatique impliquée dans le clivage de la liaison O-glycosidique entre l'acide sialique terminal et le reste de la chaîne glucidique qui le porte. La NA joue un rôle dans la diffusion globale des virus grippaux :

- en agissant à la surface des cellules, elle permet aux virions néosynthétisés de ne pas se fixer sur la cellule dont ils sont issus ou de se dégager de cellules dans lesquels ils n'entrent pas ;
- elle empêche l'autoagrégation des virions qui, sans elle, porteraient leurs propres récepteurs ;
- et elle permet sans doute aux virions de se détacher du mucus riche en acide sialique qui est un leurre pour eux. La NA subit, comme la HA, un glissement antigénique mais à une vitesse inférieure.

L'enveloppe virale est également constituée d'une bicouche lipidique, de la protéine de matrice M1 qui sous-tend l'ensemble et des protéines, M2 pour les virus de grippe A, NB pour les virus de grippe B et sans doute CM2 pour les virus de grippe C [99]. La protéine M1 assure en partie la structure des virions, la protéine M2 s'assemble en homotétramère pour délimiter un canal transmembranaire où transitent les ions. Cette protéine est importante pour le bon déroulement du phénomène de fusion—« décapsidation » qui est nécessaire à l'entrée complète des virus dans les cellules cibles.

À l'intérieur de la particule virale, les nucléocapsides résultent de l'association d'une molécule d'ARN et de nombreuses molécules de nucléoprotéine ou NP. La NP a de nombreux rôles dans la structure des RNP et dans le cycle de transcription—réplication. La NP fait partie des antigènes dits « internes » et elle détermine le type viral A, B ou C dans les réactions sérologiques comme la fixation du complément.

2.2.1.2. Le cycle de multiplication virale

Il débute par l'attachement de l'HA à des récepteurs de la surface cellulaire. Puis, la particule virale est endocytée. À mesure de la fusion de lysosomes avec la vésicule d'endocytose, le pH du contenu s'abaisse : l'HA subit alors un changement de conformation qui extériorise la partie hydrophobe de la sous-unité HA₂. Ceci rend possible la fusion entre la membrane endosomale cellulaire et la bicouche lipidique virale. La transcription primaire du génome en ARNm est catalysée par les complexes transcriptase—réplicase portés par les virions. La traduction se déroule dans le cytoplasme où sont synthétisées les protéines virales. La formation des virions néosynthétisés se fait par bourgeonnement à la sur-

face cellulaire. Le cycle viral aboutit plus à l'épuisement de la cellule infectée qu'à sa lyse [99].

2.2.1.3. Virémie

Chez l'homme, l'existence d'une phase de virémie systématique n'est pas admise de façon consensuelle et cela est sans doute lié au fait qu'elle a souvent été recherchée et qu'elle a très peu souvent été détectée. Si elle existe, cette phase est sans doute de courte durée et doit être plus intense chez les individus qui sont primo-infectés par un virus grippal. En revanche, la virémie dans l'inoculation expérimentale de porcs « naïfs » est admise largement. Après une première infection, la présence d'anticorps même en faible quantité empêche la virémie (ou sa détection). Ce serait le même phénomène chez l'homme : la virémie n'existerait que chez les enfants lors de leur première infection par un type ou sous-type viral donné ou lors de l'apparition d'un nouveau virus grippal (nouveau sous-type de virus de grippe A).

2.2.1.4. Virulence

Les éléments pouvant concourir à l'expression de la virulence des virus grippaux sont globalement peu connus. Il a cependant été décrit, pour des souches de virus grippaux aviaires de sous-type A(H5N2) que l'insertion d'un motif polybasique au site de clivage de l'HA en ses deux sous-unités HA₁ et HA₂ était associée à une apparition de virulence extrême pour les poulets. D'autres études ont identifié des déterminants de virulence au sein du complexe transcriptase-réplique. Certaines avancent également l'hypothèse de la séquestration de plasminogène par la NA qui le rendrait ainsi disponible pour le clivage de la HA en dehors du tissu pulmonaire, élargissant par cela le tropisme viral.

2.2.1.5. Mécanismes de variations des virus grippaux

Il y a deux mécanismes principaux distincts : le premier est constant et s'appelle glissement antigénique, le deuxième est plus rare et s'est produit tous les dix à 30 ans ; c'est la cassure antigénique qui ne concerne que les virus de type A.

Le *glissement antigénique* qui concourt à la variabilité génétique des virus grippaux résulte de l'apparition de mutations ponctuelles [104]. L'ARN polymérase ARN dépendante d'origine virale est une enzyme peu fidèle qui commet un grand nombre d'erreurs lors de la copie. Les mutations peuvent être bénéfiques pour le virus si elles affectent un site antigénique car elles peuvent alors contribuer à l'échappement à l'immunité humorale antigrippale. Lorsqu'une mutation aboutit à la modification d'un site antigénique, on parle de glissement antigénique. Les mutations s'accumulent dans le temps et aboutissent à l'émergence progressive et continue de nouvelles lignées de virus de grippe A chez l'homme par pression de sélection positive de type darwinien.

Les *cassures antigéniques* correspondent au changement complet d'une molécule de surface [105]. La cassure antigénique sensu stricto, par remplacement de l'HA ou/et de la NA par une HA ou/et une NA d'un type moléculaire différent, n'existe que pour le type A, au sein duquel elle aboutit

à l'apparition de nouveaux sous-types. Ce mécanisme est rendu possible par le caractère fragmenté du génome. Les virus d'oiseaux, s'ils sont capables d'infecter directement les humains, se répliquent souvent peu efficacement chez l'homme et se transmettent très difficilement d'un individu à l'autre. En effet, le déterminisme d'adaptation à l'hôte est multigénique et concerne notamment les gènes dits internes. À l'occasion d'une co-infection d'un porc par un virus humain et un virus aviaire, il peut se former un virus hybride ou réassortant, empruntant les gènes « internes d'adaptation » à l'homme et les gènes HA et/ou NA de virus d'oiseau. Il y a alors un changement complet d'une molécule de surface telle que l'HA. Ce virus cumule l'avantage de pouvoir se répliquer efficacement chez l'homme et celui de ne pas rencontrer de défense spécifique contre lui car les HA et NA aviaires ne correspondent pas aux anticorps qui préexistent dans les populations humaines. C'est alors un virus nouveau chez l'homme qui est potentiellement capable de provoquer une pandémie. La cassure antigénique peut aussi être due au passage *in toto* d'un virus d'un nouveau sous-type chez l'homme sans cassure et avec adaptation par accumulation de mutations ponctuelles.

2.2.2. Prélèvements et outils du diagnostic virologique

Le diagnostic de certitude de l'infection grippale repose sur les examens de laboratoire. La technique de référence est la culture du virus sur œuf de poule embryonné ou lignées cellulaires. Elle est réservée aux laboratoires spécialisés. Cette méthode, bien que lente (quatre à dix jours) est essentielle pour détecter la circulation des nouveaux variants, suivre les glissements et les cassures génétiques et étudier la sensibilité des souches vis-à-vis des antiviraux disponibles.

Si la biologie moléculaire (RT-PCR) permet une nette amélioration de la rapidité et de la sensibilité de la détection des virus grippaux dans les prélèvements respiratoires, les techniques fondées sur la détection antigénique par immunofluorescence ou par Elisa (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) sont les plus utilisées pour le diagnostic clinique : le résultat est rapide en quatre à 24 heures et leur sensibilité bien qu'inférieure à la technique de référence se situe entre 60 et 80 %. De nombreux tests de détection rapide, fondés sur ces dernières techniques ont été commercialisés. La meilleure sensibilité de ces tests a été évaluée à 80–85 % par comparaison à la culture cellulaire, et toute interprétation pour un diagnostic individuel doit être prudente. En revanche, leur spécificité est de 95 %. Celle-ci et la rapidité d'obtention des résultats (environ 30 minutes) font de ces tests des outils intéressants.

Les examens sérologiques, présentent peu d'intérêt pour le diagnostic clinique ; ils peuvent être utilisés pour déterminer l'immunité post-vaccinale, ou pour faire un diagnostic indirect tardif chez un patient dans le cadre d'une enquête épidémiologique ou non.

2.2.2.1. Prélèvement

Plus, il est réalisé précocement dans la maladie, plus la probabilité d'obtenir un résultat positif est élevée. L'idéal se

situé dans les trois premiers jours suivant le début des symptômes.

Le prélèvement est réalisé soit dans la narine soit dans le pharynx. Cependant le prélèvement nasal devrait être préféré car sa sensibilité est très supérieure à celle du prélèvement pharyngé [106]. Il suppose qu'un nombre suffisant de cellules ait été détaché et récupéré par écouvillonnage. En pratique, l'écouvillon est introduit dans la narine sur une longueur de 1,5 à 2 cm, horizontalement, sur un plan parallèle au plan du palais. Une rotation lente est alors appliquée sur l'écouvillon, qui est ensuite retiré et placé dans son milieu de transport. La zone de prélèvement pharyngé se situe entre les piliers de l'amygdale et le fond de la gorge. Il existe également des systèmes d'aspiration nasale.

Il est possible d'expédier les prélèvements à température ambiante et par voie postale, pourvu qu'un milieu de transport et un emballage sécurisé convenables soient utilisés.

2.2.2.2. Détection antigénique

Il s'agit de la mise en évidence directe d'antigènes viraux dans les prélèvements, avec ou sans amplification par passage sur culture cellulaire pour accroître la sensibilité. Pour la grippe, le niveau d'information est le type viral. La détermination du sous-type est possible mais pas toujours fiable par ces techniques.

2.2.2.2.1. Technique d'immunofluorescence

La présence d'antigènes viraux est visualisée par un anticorps polyclonal ou monoclonal marqué par un fluorochrome (immunofluorescence directe). L'immunofluorescence indirecte nécessite une étape supplémentaire ; elle est donc un peu plus longue mais elle permet d'augmenter la sensibilité de la détection. Les résultats de l'immunofluorescence ne sont satisfaisants que sur des prélèvements frais (inférieurs à 48 voire 24 heures). Cette méthode a l'avantage de donner une idée de la qualité du prélèvement (le nombre et l'aspect des cellules sont observés au microscope). Les prélèvements à analyser ne doivent donc pas être congelés et doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire de virologie à +4 °C.

2.2.2.2.2. Les techniques « Elisa » (enzyme linked immunosorbent assay)

À la différence de l'immunofluorescence, les cellules présentes dans les échantillons ne doivent pas forcément être intactes pour donner un résultat interprétable. Il est donc possible d'analyser par cette méthode des prélèvements datant de plusieurs jours conservés à +4 °C ou à la température extérieure pendant l'hiver.

L'immunocapture Elisa est fondée sur l'utilisation d'anticorps de capture pour la sensibilisation des plaques qui améliore la sensibilité et la spécificité de la technique par rapport à l'Elisa classique. Le choix de ces anticorps est fonction des conditions épidémiologiques, c'est à dire qu'il tient compte des virus potentiellement ou réellement en circulation chez l'homme. Pour les virus de type A par exemple, les deux

sous-types humains actuels doivent être représentés. L'antigène ainsi piégé est ensuite détecté par un anticorps monoclonal spécifique dirigé contre une protéine interne moins variable que l'HA : la NP. Comme l'immunofluorescence, elle est rapide et le niveau d'information est, pour la grippe, le type viral, voire le sous-type.

2.2.2.2.3. Tests de détection rapide

De nombreux tests de détection rapide, fondés sur les techniques précédemment décrites ont été commercialisés sous forme de trousses. La meilleure sensibilité de ces tests a été évaluée à environ 80–85 % par comparaison à la culture cellulaire. Toute utilisation pour un diagnostic individuel doit donc être réalisée avec prudence. En revanche, leur spécificité est élevée (environ 95 %). Cette spécificité, alliée à la rapidité d'obtention des résultats, environ 30 minutes font de ces tests des outils intéressants. Les kits *Flu A et Flu A/B Directigen*[®] de Becton Dickinson[™] sont disponibles en France. Aux États-Unis, d'autres kits sont disponibles, fondés sur le même principe mais détectant à la fois les virus des gripes A et B, comme le *Quick View*[®] Influenza (Quidel[™]). Le kit *Flu OIA*[®] de Biostar[™] utilise le principe de l'immunocapture et il est immuno-enzymo-optique. Un autre type de kit de détection rapide est le *ZstatFlu*[®] de Zymetex Inc. Il s'agit d'une méthode enzymologique mettant en évidence l'activité intrinsèque de la NA virale.

2.2.2.3. Détection du génome des virus grippaux par amplification génique en chaîne et séquençage

Après extraction de l'ARN viral à partir des prélèvements, celui-ci est rétrotranscrit en ADN complémentaire (ADNc) grâce à l'action d'une transcriptase inverse puis l'ADNc obtenu est amplifié par PCR. Il est possible de faire une détection simultanée de plusieurs virus avec une RT-PCR multiplex. Il existe sur le marché un kit de RT-PCR Multiplex, le *Hexaplex Assay*[®] de Prodesse Inc qui permet la détection des sept virus respiratoires les plus communs et importants (virus des gripes A et B, VRS A et B et virus parainfluenza 1, 2 et 3). Le *Hexaplex Assay plus*[®] permet en plus la détection du métapneumovirus respiratoire humain.

2.2.2.4. Culture sur cellules ou sur œuf embryonné de poule et identification

La détection des virus de la grippe par culture est essentielle pour la surveillance épidémiologique de la grippe. Seule la caractérisation des virus circulants permet de déterminer avec précision si un virus isolé est antigéniquement proche ou éloigné des souches vaccinales.

- Isolement sur embryon de poulet ou sur culture cellulaire

L'échantillon est inoculé par voie intra-amniotique à des embryons de poulet incubés depuis huit à neuf jours puis on récolte le liquide amniotique, de 0,5 à 2 ml par œuf. Cette méthode est cependant délicate à pratiquer et, dès le second passage, on essaye de cultiver le virus par la voie allantoïdienne sur des embryons de 11 jours, ce qui est plus facile, et ce qui fournit une plus grande quantité de liquide (6 à

10 ml par œuf). Cette technique est utilisée pour la production des vaccins antigrippaux humains et animaux.

Le virus peut également être isolé sur des cultures cellulaires, les lignées cellulaires les plus utilisées sont les cellules MDCK (Madin-Darby canine kidney). Dans des conditions précises de culture, elles se sont révélées plus sensibles que l'œuf. Cette méthode présente en outre l'avantage d'archiver la souche virale.

- Identification du virus après culture

Les mêmes techniques que celles citées pour la détection directe des antigènes viraux peuvent être utilisées.

Le virus grippal possédant la propriété d'agglutiner les hématies, sa détection peut également se faire en recherchant l'activité hémagglutinante du surnageant de culture cellulaire ou du liquide amniotique ou allantoïdien infecté.

Les virus grippaux peuvent être identifiés par inhibition de l'hémagglutination (IHA) : les sérums spécifiques des souches de référence sont dilués et une concentration donnée de virus à identifier est ajoutée. Puis des hématies sont ajoutées (le virus grippal peut agglutiner les hématies) et la réaction est incubée de nouveau avant de pouvoir être lue. L'identification des isolats cliniques est obtenue par comparaison avec les profils d'IHA des souches prototypes vaccinales testées en parallèle.

2.2.2.5. Diagnostic sérologique

Les examens sérologiques ne présentent qu'un intérêt limité pour le diagnostic clinique dans la mesure où la sérologie n'apporte qu'un diagnostic rétrospectif. Toutefois, ils peuvent être utilisés pour déterminer l'immunité post-vaccinale, ou pour faire un diagnostic indirect tardif chez un patient dans le cadre d'une enquête épidémiologique ou non.

Il n'existe pas de test commercial qui soit fondé sur la détection des IgM spécifiques des virus grippaux par Elisa qui sont généralement difficiles à interpréter. Pour mettre en évidence une infection virale, il faut une paire de sérums, l'un prélevé pendant la phase aiguë et l'autre pendant la phase de convalescence, et mettre en évidence une augmentation de titre d'un facteur 4 ou plus. Un titre d'anticorps IHA (inhibition d'hémagglutination) de 40 ou plus est considéré, pour l'homme, comme protecteur pour la souche virale considérée.

3. Question 3 : Prise en charge curative de la grippe, critères d'hospitalisation

3.1. Critères d'hospitalisation

Un seul travail a évalué les critères d'hospitalisation d'un patient ayant un syndrome grippal [107]. Cette étude limitée à l'évaluation des sujets âgés, nécessite d'être validée de façon prospective. Le groupe de travail propose de tenir compte de deux critères de « bon sens » afin d'apprécier la gravité du patient : d'une part l'appartenance ou non à un groupe à risque (Tableau 9) et d'autre part la présence ou non de signes de complication de la grippe (pneumonie, complication neurologique ou cardiaque) (cf question 2). Le

rôle du médecin généraliste est capital dans le jugement de la gravité et de l'orientation du malade.

3.2. Traitement non antiviral

Le traitement symptomatique de la grippe comprend le repos, l'hydratation (prise de boissons abondantes) et les antipyrétiques si la fièvre est mal tolérée. L'utilisation d'AINS ou de corticoïdes par voie générale n'est pas recommandée. Pour lutter contre les symptômes, mieux vaut prescrire le plus petit nombre possible de médicaments.

Chez l'adulte, il n'existe pas de travaux permettant de recommander le paracétamol par rapport aux salicylés pour lutter contre la fièvre et les douleurs.

Chez l'enfant, le traitement antipyrétique avant l'âge de quatre ans repose sur le paracétamol (médicament de choix). L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué du fait du risque de syndrome de Reye.

3.3. Traitement antiviral

Quatre antiviraux ont une AMM dans le traitement de la grippe : l'amantadine, la rimantadine, l'oseltamivir et le zanamivir. Seront abordés successivement les indications d'AMM de ces molécules, leurs bénéfices, leurs effets secondaires et le risque d'émergence de mutants résistants [108]. Enfin, une proposition du groupe de travail sur l'utilisation de ces traitements est mentionnée.

3.3.1. Les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)

3.3.1.1. Amantadine, Rimantadine

L'amantadine et la rimantadine, inhibiteurs de la protéine M2, représentent le traitement historique de la grippe. Ils ne sont actifs que sur les virus de la grippe A. En inhibant l'activité de canal à protons de la protéine M2, ces molécules empêchent l'acidification de l'intérieur de la particule virale consécutive à l'internalisation du virus dans les endosomes. Ceci a pour effet de bloquer la décapsidation et d'empêcher la libération des ribonucléoprotéines et leur translocation dans le noyau où leur expression permet d'initier la multiplication virale.

Seule l'amantadine (Mantadix[®]) est actuellement disponible en France. Elle est indiquée dans le traitement de la grippe A uniquement à la posologie de 200 mg/jour en une ou deux prises chez l'adolescent et l'adulte et de 100 mg/jour chez le sujet âgé.

3.2.1.2. Inhibiteurs de la Neuraminidase (INA)

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont des analogues de l'acide sialique : ils inhibent la neuraminidase des virus grippaux, une des enzymes de surface du virus permettant la libération des particules virales nouvellement formées à partir de cellules infectées. Ils sont actifs sur les virus de grippe A et B.

Zanamivir

Le zanamivir (Relenza[®]) est indiqué dans le traitement de la grippe chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 ans) présentant les symptômes grippaux typiques, en période de circu-

lation du virus. Il est administré par inhalation orale, à l'aide du système Diskhaler®. La posologie recommandée est de deux inhalations (2 × 5 mg) deux fois par jour soit une dose inhalée quotidienne de 20 mg pendant cinq jours.

Oseltamivir

L'oseltamivir (Tamiflu®) est indiqué dans le traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. Il est disponible sous forme de gélule et de suspension buvable. La posologie recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans ou plus est de 75 mg deux fois par jour pendant cinq jours. Chez l'enfant âgé d'un an ou plus la posologie est fonction du poids. La durée de traitement est de cinq jours.

3.3.2. Efficacité

3.3.2.1. Amantadine

Une méta-analyse portant sur 506 sujets (amantadine 230, placebo 276) a évalué l'efficacité de l'amantadine chez les adultes sains : réduction de la durée de la fièvre d'un jour (IC95 % : 0,73–1,29) [109]

3.3.2.1. INA

3.3.2.1.1. Efficacité sur la durée et l'intensité des symptômes

L'efficacité des INA a été le plus souvent évaluée chez des adultes sans facteurs de risque. Il a été observé essentiellement une amélioration des signes cliniques, c'est-à-dire une réduction de l'intensité et de la durée des symptômes. Le critère principal d'évaluation est le délai nécessaire pour observer une amélioration cliniquement significative des signes et symptômes grippaux. Dans les essais cliniques avec le zanamivir, l'amélioration est définie par la disparition ou la réduction durant plus de 24 heures des symptômes (céphalées, myalgies, toux et maux de gorge et absence de fièvre) ; dans les essais cliniques avec l'oseltamivir, l'amélioration est définie par la disparition ou la réduction de plus de 24 heures de la fièvre, des symptômes respiratoires (toux, maux de gorge, symptôme nasal) et des symptômes généraux (céphalées, malaise, myalgies, sueurs-frissons, fatigue). Lorsque le traitement est administré dans les deux jours suivant l'apparition des symptômes, la durée médiane des symptômes est réduite d'environ un à deux jours par rapport au placebo [27,44,110–120]. Les résultats de l'évaluation portant sur les INA conduite par le National Institute for Clinical Excellence sont résumés dans le Tableau 6 [1].

3.3.2.1.2. Efficacité sur la prévention des complications

Zanamivir

Il existe peu de données concernant la réduction des complications requérant des antibiotiques. Seules des publications portant sur des analyses poolées des études mentionnent une réduction de l'ordre de 28 % chez les sujets sains, réduction plus élevée chez les sujets à risque de l'ordre de 38–40 % [112,121,122].

Oseltamivir

Chez l'adulte sain, plusieurs études ont montré une réduction significative des complications respiratoires requérant des antibiotiques [27,30,120]. La proportion de sujets ayant présenté des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques a été réduite de 12,7 % (135/1063) dans le groupe placebo à 8,6 % (116/1350) dans le groupe traité par l'oseltamivir ($p = 0,0012$) [123]. Dans une étude randomisée chez les sujets à risque ayant une grippe confirmée virologiquement [30], le pourcentage de sujets ayant présenté des infections respiratoires basses traitées par antibiothérapie diminue de 18,5 % dans le groupe placebo à 12,2 % dans le groupe recevant l'oseltamivir. Des études [124,125] ont montré l'efficacité de l'oseltamivir prescrit lors d'épidémie de grippe dans des soins de suite ou de long séjour.

Chez l'enfant, il a pu être démontré une réduction significative de 40 % des complications, principalement des otites [44].

3.3.3. Tolérance

3.3.3.1. Amantadine

La tolérance de l'amantadine a été surtout évaluée chez les adultes sains. Les effets indésirables rapportés aux doses habituelles sont essentiellement d'ordre neurologiques et gastro-intestinaux.

3.3.3.2. INA

La définition des effets indésirables a varié selon les études et il est souvent difficile de les distinguer de certaines complications. Les événements indésirables ont été rapportés avec la même fréquence chez les patients traités par le zanamivir [26,110,111,114,116–119,122,126–129] ou par le placebo. Les plus fréquemment rapportés avec une fréquence inférieure à 5 % sont : diarrhée, nausées, sinusites, signes et symptômes au niveau des voies nasales, bronchites, toux, céphalées, vertiges, infections ORL [114,123]. Dans une étude réalisée dans le traitement de la grippe chez des

Tableau 6
Bénéfice clinique inhibiteur de neuraminidase versus placebo (National Institute for Clinical Excellence) [1]

	Différence IN-Placebo en jours (IC 95 %)	
	Zanamivir	Oseltamivir
<i>Durée des symptômes (ITT)</i>		
Sujets à risque	–0,93 (–1,9, 0,05)	–0,35 (–1,4, 0,71)
Sujets sains	–0,78 (–1,31, –0,26)	–0,86 (–1,41, –0,31)
<i>Durée des symptômes (grippe virologique)</i>		
Sujets à risque	–1,99 (–3,08, –0,9)	–0,45 (–1,88, 0,97)
Sujets sains	–1,26 (–1,93, –0,59)	–1,38 (–1,96, –0,8)
<i>Retour à une activité normale (ITT)</i>		
Sujets à risque	–0,09 (–0,95, 0,78)	–2,45 (–4,86, –0,05)
Sujets sains	–0,51 (–1,04, 0,02)	–1,33 (–1,96, –0,71)
<i>Retour à une activité normale (grippe virologique)</i>		
Sujets à risque	–0,2 (–1,19, 0,79)	–3,00 (–5,88, –0,13)
Sujets sains	–0,46 (–0,9, –0,02)	–1,64 (–2,58, –0,69)

patients présentant pour la plupart un asthme léger à modéré et/ou une BPCO (Murphy), la nature et la fréquence des événements indésirables ont été similaires dans les deux groupes de traitement. Les plus fréquemment rapportés ont concerné les voies respiratoires basses et la sphère ORL.

Données après commercialisation : de rares cas de bronchospasme aigu et/ou de diminution grave de la fonction respiratoire ont été rapportés essentiellement chez des patients ayant des antécédents de maladie respiratoire (asthme, BPCO). Dans de très rares cas ont été rapportés : œdème oropharyngé, œdème facial, bronchospasme, dyspnée, sensation d'oppression ou constriction au niveau de la gorge, éruptions cutanées, urticaire [114,130].

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'*oseltamivir* [27,37,44,110,111,114,120,131,132] sont les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales (inférieurs à 10 %). Ils sont similaires chez les adolescents et les patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire. Après commercialisation, les données obtenues font état de dermites, rash, eczéma, urticaire, de réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques–anaphylactoïdes ainsi que de très rares cas de réactions cutanées sévères dont le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe. En outre, ont été rapportés de très rares cas de perturbations de la fonction hépatique incluant hépatite et élévation des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal [123].

3.3.4. Emergence de virus mutants résistants [114,133,134]

Il existe une résistance croisée entre les virus mutants résistants à l'amantadine et ceux résistants à la rimantadine. La résistance peut survenir chez un tiers des patients traités.

Des souches virales de sensibilité réduite résistantes au zanamivir et à l'*oseltamivir* ont été obtenues *in vitro*, mais cette acquisition nécessite plusieurs passages en culture cellulaire. Deux mécanismes de résistance touchant d'une part l'hémagglutinine et d'autre part la neuraminidase ont été mis en évidence. Dans les études cliniques d'infection naturellement acquise, une sensibilité réduite de la neuraminidase au carboxylate d'*oseltamivir* a été trouvée chez 1,3 % des adultes et des adolescents et 8,6 % des enfants âgés d'un à 12 ans. Il n'a pas été observé de réduction de la sensibilité de la neuraminidase du virus B ni en culture cellulaire ni dans les études cliniques [114]. Cependant, une souche résistante au zanamivir chez un enfant immunodéprimé lors d'une administration prolongée de zanamivir a été isolée [133]. Sur un collectif de 50 enfants traités par *oseltamivir*, Kiso et al [134] ont trouvé chez neuf d'entre eux des mutations sur la neuraminidase dont six entraînant des résistances vis-à-vis de cette molécule uniquement *in vitro*.

Une résistance croisée entre les virus mutants résistants au zanamivir et ceux résistants à l'*oseltamivir* a été observée *in vitro*. L'information disponible est insuffisante pour caractériser complètement le risque d'émergence de la résistance à l'*oseltamivir* ou d'une résistance croisée dans le cadre d'une utilisation clinique.

3.4. Recommandations concernant l'usage des antiviraux en traitement curatif hors collectivité (Recommandation de grade C)

Les INA doivent être préférés à l'amantadine car leurs effets secondaires sont moins importants, leur spectre est plus large (ils sont actifs sur Influenza A et B) et la sélection éventuelle de mutants résistants est moindre.

L'*oseltamivir* est d'utilisation plus simple que le zanamivir qui nécessite une bonne coordination physique, une fonction pulmonaire correcte et une bonne compréhension de la manœuvre d'inhalation.

Le traitement par INA est recommandé dès lors qu'une personne âgée de plus d'un an est suspecte de grippe en période de circulation virale, quel que soit son statut vaccinal, dans les 48 heures suivant l'apparition de la symptomatologie si la personne est à risque de grippe compliquée •.

- personne à risque de grippe compliquée :
 - personnes âgées de 65 ans et plus ;
 - personnes atteintes des pathologies suivantes : affections bronchopulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie bronchopulmonaires 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, thalassodrépanocytoses ; diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires ;
 - enfants et adolescents (de six mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile).

3.5. Traitement des complications bactériennes

Il existe une sur-prescription d'antibiotiques utilisés à visée prophylactique : en l'absence même de complication bactérienne, 30 à 45 % des patients présentant un syndrome grippal sans complication reçoivent des antibiotiques [31]. L'antibiothérapie est seulement indiquée en cas de complication bactérienne avérée.

Il n'a pas été identifié de travaux spécifiques à l'antibiothérapie des complications bactériennes de la grippe. Dans ces conditions, les propositions ne peuvent qu'être extrapolées des données publiées pour l'antibiothérapie des infections des voies respiratoires hautes et basses (propositions de l'Affsaps et de la SPILF pour l'antibiothérapie des bronchites et des pneumonies, de l'Affsaps pour les sinusites et les otites).

Compte tenu de l'épidémiologie particulière des pneumonies bactériennes secondaires (importance de *S. aureus*) le groupe de travail a formulé des propositions mentionnées dans le Tableau 7 (Recommandation de grade C). La variabilité des données concernant les patients ayant une pneu-

Tableau 7

Propositions pour l'antibiothérapie curative des pneumonies secondaires bactériennes au cours de la grippe chez l'adulte.

	Première intention	En cas d'échec ou d'allergie
Patient traité en ambulatoire ou en service de médecine	<i>Cas général :</i> Amoxicilline + acide clavulanique : 1 g × 3 per os <i>Voie orale impossible :</i> ceftriaxone : 1 g × 1 ou céfotaxime : 1 g × 3	lévofloxacine ou moxifloxacine
Patient traité en unités de soins intensifs	[bétalactamine à large spectre IV (Amoxicilline + acide clavulanique, ceftriaxone, céfotaxime)] + « couverture intracellulaire » ^a	selon documentation microbiologique

IV : intraveineux

^a en l'absence de certitude quant au diagnostic de grippe.

monie et résidant en long séjour inciterait au plan théorique à documenter microbiologiquement l'infection en cas d'échec de l'antibiothérapie de première intention.

Les INA, correctement prescrits, permettent, outre leur efficacité sur la maladie grippale, de réduire l'incidence des complications bactériennes et du recours aux antibiotiques.

Chez l'enfant, selon la complication avérée, il est conseillé de suivre les recommandations les plus récentes émises par l'Affsaps dans les infections respiratoires hautes et basses.

4. Question 4 : prévention vaccinale

La prévention vaccinale repose actuellement sur l'utilisation du vaccin inactivé de la grippe. La composition du vaccin, la population à vacciner, les modalités de la vaccination, la tolérance et l'efficacité de cette prévention seront abordés successivement. Les nouvelles approches de la vaccination sont ensuite mentionnées.

4.1. Vaccin inactivé

Les vaccins inactivés actuels sont des virus grippaux produits sur œuf embryonné, inactivés, purifiés, dissociés par des détergents. Ils doivent satisfaire les normes européennes en termes :

- *de contenu viral* : La composition du vaccin est réactualisée chaque année en fonction des données virologiques recueillies à travers le monde et collectées par les quatre centres de référence mondiaux de la grippe dépendant de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [135,136].
- *de contenu antigénique* : 15 µg de chaque glycoprotéine HA (hémagglutinine) (trivalent : AH1, AH3, B).
- *d'efficacité et de tolérance* : elles sont évaluées sur deux groupes d'au moins 50 sujets volontaires, l'un composé de sujets âgés de 18 à 60 ans, l'autre composé de sujets de plus de 60 ans. L'immunogénicité des souches est évaluée au moins trois semaines après l'administration du vaccin sur trois critères d'effica-

ité, parmi lesquels au moins un doit être rempli pour considérer que la réponse immunitaire est acceptable :

- moyenne d'élévation des moyennes géométriques des titres d'anticorps inhibant l'hémagglutination > X2,5 pour les sujets de 18 à 60 ans, > X2 pour les sujets de plus de 60 ans.

- taux de séroconversion (pourcentage de sujets ayant des taux d'anticorps post-vaccinaux supérieurs à 1/40 ou augmentation d'un facteur 4 des taux d'anticorps) : supérieur à 40 % pour les sujets de 18 à 60 ans, supérieur à 30 % pour les sujets de plus de 60 ans.

- taux de séroprotection (pourcentage de sujets ayant des taux d'anticorps post-vaccinaux supérieurs à 1/40) : supérieurs 70 % pour les sujets de 18 à 60 ans, supérieurs à 60 % pour les sujets de plus de 60 ans

Le délai classique optimal de production du vaccin est estimé à 16 semaines.

4.1.2. Modalités de la vaccination

Le schéma vaccinal est présenté dans le Tableau 8.

Le vaccin doit être conservé entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière.

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.

Les contre-indications de la vaccination sont les allergies aux protéines de l'œuf ou à un des excipients du vaccin.

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë [123].

4.1.3. Efficacité du vaccin de la grippe inactivé

L'efficacité vaccinale dépend de l'âge, du statut d'immuno-compétence chez le sujet receveur et du degré de concordance entre les virus vaccinaux et la souche circulante.

4.1.3.1. Adultes

Une revue d'études [137], évaluant la vaccination grippale chez les adultes sains a trouvé qu'en moyenne le nombre de cas de grippe sérologiquement confirmées était réduit de 65 % (IC95 % 44–79%) avec le vaccin. Quand il

Tableau 8

Dosage du vaccin inactivé antigrippal en fonction de l'âge et du statut immunitaire

Individu, âge	Dose	Nombre de dose
6–35 mois	0,25 ml IM	2 ^a
3–8 ans	0,50 ml IM	2 ^a uniquement pour les enfants n'ayant pas été infectés ou vaccinés auparavant.
≥ 9 ans	0,50 ml IM	1
adulte « sain »	0,50 ml IM	1
immunodéprimé	0,50 ml IM	1

IM, intramusculaire.

^a Deuxième dose à un mois d'intervalle.

existait une bonne concordance antigénique entre le virus vaccinal et le variant circulant la réduction du nombre de cas atteignait 72 % (IC95 % : 54–83 %). Ces données sont confirmées dans des études plus récentes [112,138,139]. Le vaccin inactivé n'offre pas de protection significative vis-à-vis du syndrome grippal. Le nombre de syndromes grippaux n'a été réduit que de 29 % (IC95 % : 12–42 %) [137,139]. L'utilisation du vaccin a réduit le nombre de jours d'arrêt de travail, mais de seulement 0,4 jour (IC95 % : 0,1–0,8 jours) [137,139,140].

Il n'a pas été mis en évidence de diminution de la protection avec la vaccination annuelle répétée dans une méta-analyse [141].

4.1.3.2. Sujets âgés

Une étude d'efficacité chez des *sujets âgés de plus de 60 ans non institutionnalisés* a rapporté une efficacité vaccinale sur le syndrome grippal de 58 %, efficacité qui semblait moindre chez les sujets de plus de 70 ans [142].

Sujets âgés vivant dans un établissement de soins (« nursing home ») [9]. Une méta-analyse a montré que la vaccination antigrippale réduisait la survenue d'une pathologie respiratoire de 56 % (IC95 % : 39–68 %), d'une pneumonie de 53 % (IC95 % : 35–66 %), d'une hospitalisation de 50 % (IC95 % : 28–65 %), de décès de 68 % (IC95 % : 56–76 %)

Sujets âgés vivant au domicile [143]. Une méta-analyse a montré que la vaccination réduisait la survenue d'un syndrome grippal de 35 % (IC95 % : 19–47 %), l'hospitalisation pour pneumonie et grippe de 33 % (IC95 % : 27–38 %), la mortalité post-hospitalisation pour pneumonie et grippe de 47 % (IC95 % : 25–62%), la mortalité toutes causes de décès de 50 % (IC95 % : 45–56 %). Ces données sont confirmées dans une étude récente réalisée aux Pays-Bas avec cependant une réduction non significative du risque de pneumonie [144].

L'état nutritionnel du sujet âgé pouvant avoir un retentissement sur la réponse immunitaire, l'adjonction de vitamines ou d'oligoéléments au vaccin a été étudiée : les résultats sont contradictoires [145–146].

Il n'a pas été mis en évidence de diminution de la protection avec la vaccination annuelle répétée dans une méta-analyse [141].

4.1.3.3. Sujets asthmatiques

Une revue d'études a évalué l'efficacité et la tolérance de la vaccination grippale chez les sujets asthmatiques. Les experts ont conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuve pour évaluer les bénéfices et risques d'une vaccination grippale dans cette population [147].

Des études récentes chez les adultes et chez les enfants asthmatiques ont montré que le vaccin inactivé fragmenté ne suscitait pas d'exacerbations de la maladie asthmatique [148,149].

4.1.3.4. Sujets atteints de mucoviscidose

Il n'existe pas d'étude randomisée comparant le vaccin inactivé au placebo dans cette population. Les travaux actuels ne permettent pas de conclure aux bénéfices d'une vaccination antigrippale chez les patients atteints de mucoviscidose [150].

4.1.3.5. Sujets ayant une pathologie cardiaque chronique

Une étude effectuée sur trois saisons de 1990 à 1993 a montré que la vaccination antigrippale chez les personnes de plus de 65 ans réduisait de 28,6 % les hospitalisations pour insuffisance cardiaque décompensée [151]. Dans un travail récent, la même équipe retrouvait sur deux saisons une réduction des hospitalisations de 19 % [152].

Deux études cas-témoins ont établi que le risque de récurrence et de décès était significativement moindre après vaccination chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde [153,154]. Dans une étude récente il a été démontré une réduction des décès après angioplastie à six mois (durant une saison grippale) chez des patients vaccinés comparés à des non vaccinés (2 % de décès vs 8 %) (RR : 0,25, écart-type : 0,07–0,86 ; $p = 0,01$) ; Une réhospitalisation pour ischémie ou infarctus ou décès est survenue chez 11 % des patients vaccinés comparativement à 23 % des non vaccinés [155].

4.1.3.6. Sujets ayant un diabète

Il n'y a pas d'étude randomisée évaluant le vaccin antigrippal vs placebo chez les diabétiques. Les recommandations de vaccination reposent donc sur des travaux de type cas-témoins, analyse de cohorte dans lesquels les individus ont souvent d'autres comorbidités associées au diabète. Il est alors montré une réduction des décès, des hospitalisations et des pneumonies [96,156].

4.1.3.7. Sujets ayant une atteinte rénale

Il existe peu d'études sur les conséquences de la grippe chez les patients atteints de maladie rénale. Ceci peut expliquer les différents libellés pour caractériser cette population dans les recommandations de la vaccination antigrippale : insuffisance rénale chronique (National Institute for Clinical Excellence), dysfonction rénale (CDC), néphropathie chronique grave, syndrome néphrotique pur et primitif (Conseil supérieur d'hygiène publique de France).

4.1.3.8. Sujets ayant une hémoglobinopathie

Les conséquences de la grippe et l'efficacité vaccinale dans cette population ont été peu étudiées.

4.1.3.9. Sujets infectés par le VIH

Aux États-Unis, cette vaccination est recommandée pour tous les sujets séropositifs pour le VIH. En France, l'indication de la vaccination antigrippale chez les personnes atteintes par le VIH doit être posée par l'équipe qui suit le patient [157].

Un essai clinique randomisé, vaccin vs placebo, portant sur 102 sujets a montré une réduction de 100 % du nombre de grippe confirmé (IC95 % 73–100). Les sujets infectés par

le VIH inclus dans cette étude avaient un taux moyen de CD4 de $400/\text{mm}^3$, un nombre faible de sujets avait un taux de CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$ [158].

Une étude portant sur trois années consécutives a étudié la réponse en anticorps après vaccination antigrippale. Celle-ci était significativement plus basse chez les sujets infectés par le VIH que dans le groupe contrôle. Cette différence était plus marquée chez les sujets ayant un taux de CD4 inférieur à $300/\text{mm}^3$ et plus particulièrement chez ceux ayant des taux de CD4 inférieur $100/\text{mm}^3$. Une deuxième dose n'améliore pas la réponse immunitaire [114,159].

L'effet de l'administration du vaccin sur la réplication du VIH est un sujet controversé [114]. D'après une revue de la littérature [160], une augmentation de charge virale VIH post-vaccination peut survenir après vaccination antigrippale mais celle-ci est toujours transitoire, observée dans les sept jours post-vaccination et revenant dans la majorité des cas au taux initial dans les 15 jours post-vaccination. La majorité des études ayant été réalisée avant l'ère des trithérapies, il est difficile d'affirmer qu'un traitement par HAART prévient une telle augmentation de charge virale comme l'ont suggéré Fowke [161], et Banic [162].

4.1.3.10. Sujets immunodéprimés non infectés par le VIH

Le comité consultatif des vaccinations des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recommande la vaccination antigrippale des patients immunodéprimés et des sujets susceptibles de leur transmettre le virus (personnel soignant, membres de leur entourage).

Les patients transplantés ne développent pas toujours une réponse anticorps post-vaccinale satisfaisante et les taux d'anticorps sont en moyenne plus bas que ceux des sujets sains [80,163–165]. Cette mauvaise réponse humorale persiste pendant les deux années qui suivent une greffe de moelle. Cependant, chez les patients moins bons répondeurs, les taux d'anticorps peuvent s'élever à un titre protecteur après une seconde injection réalisée à un mois d'intervalle. Cette seconde injection dont l'efficacité a été démontrée chez certains transplantés [166,167] et chez les sujets recevant une chimiothérapie [168], n'est pas constamment efficace chez les greffés de moelle ou de cœur.

La vaccination sur ce terrain apparaît bien tolérée et ne semble pas provoquer de réaction du greffon contre l'hôte [163,169].

4.1.3.11. Femme enceinte

Indépendamment de tous facteurs de risque préalable à la grossesse, le comité consultatif des vaccinations du CDC recommande la vaccination antigrippale des femmes qui seront au deuxième ou troisième trimestre de grossesse pendant la saison grippale [114,170,171].

Le taux d'anticorps protecteurs chez les femmes vaccinées au deuxième et au troisième trimestre de grossesse est comparable à celui des autres femmes non enceintes du même âge. [172–174].

Il n'y a pas d'étude comparant l'efficacité clinique de la vaccination antigrippale vs placebo chez des femmes

enceintes. Si l'on se réfère à l'étude de Neuzil [71], en supposant une efficacité de 80 % de la vaccination dans cette population, pour éviter au moins une hospitalisation attribuable à la grippe au troisième trimestre de grossesse il faut traiter 500 femmes à la même période de gestation. L'autre intérêt de la vaccination chez cette population est la protection du nouveau-né. En effet, le vaccin inactivé n'est pas recommandé chez les enfants de moins de six mois et la protection du nouveau-né par les anticorps maternels dure jusqu'à six mois environ [62,174].

La tolérance de la vaccination chez la mère et le fœtus est bonne [175,176].

Le vaccin peut-être administré en cas d'allaitement.

4.1.3.12. Enfants

Les recommandations en France concernent uniquement les enfants présentant des facteurs de risque (affections bronchopulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie bronchopulmonaire 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 insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime, déficits immunitaires cellulaires ; enfants et adolescents (de six mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique au long cours (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile).

Aux États-Unis, la vaccination antigrippale est recommandée en plus chez tous les enfants âgés de six à 23 mois [177] ainsi que pour la famille et le personnel de santé s'occupant des enfants âgés de 0 à 23 mois.

La vaccination de tous les enfants pourrait avoir un bénéfice collectif : réduction de l'ampleur du réservoir qui contamine les adultes. L'expérience japonaise rapportée récemment [178] a mis en évidence qu'une politique de couverture annuelle contre la grippe chez l'enfant atteignant des taux de couverture vaccinale supérieurs à 70 % s'accompagnait d'une diminution de la morbidité et de la mortalité chez les personnes âgées.

Dès l'âge de six mois, les enfants développent des taux protecteurs d'anticorps. Lorsqu'il y a une concordance étroite entre les souches vaccinales et circulantes, le vaccin est d'autant plus efficace que l'enfant est grand : 44–49 % pour des enfants d'un à cinq ans, 74–76 % chez les six–dix ans et 70–81 % chez les 11–15 ans [179,180]. Une méta-analyse récente réalisée à partir de 14 études, montre que l'effet protecteur du vaccin inactivé chez l'enfant de moins de deux ans est identique au placebo [181].

Chez des enfants en collectivité, la vaccination [182,183] réduit d'environ 30 % l'incidence de l'OMA liée au virus grippal. Néanmoins un essai clinique récent [184] vaccin vs placebo est moins affirmatif.

Les modalités de vaccination sont citées ci-dessus.

Il y a peu de données [185] sur l'effet chez les enfants de vaccinations répétées chaque année.

4.1.3.13. Personnel de soins

Dès 1981 l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recommandait la vaccination grippale des personnels de soins [114]. En France la vaccination est recommandée « aux professionnels de santé et à tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque » [186].

Le risque pour les personnels de soins de contracter la grippe auprès de leurs malades au cours d'une épidémie est élevé (taux d'attaque de 11 à 59 % [187]).

Une diminution de la mortalité (7 à 9 %) chez les résidents des institutions dont le personnel était vacciné a été montré dans deux études [188,189].

La compliance vaccinale est faible (2 à 30 %) [190]. Des données non publiées colligées au sein du GEIG (Groupe d'étude et d'information sur la grippe) font état en France d'une compliance vaccinale de l'ordre de 10 à 15 % parmi les personnels soignants des hôpitaux. Les barrières à la vaccination sont l'idée de non-gravité de la grippe, le doute sur l'efficacité du vaccin, la crainte de réactions secondaires, la conviction de ne pas appartenir à un groupe à risque, la négligence, le manque de conviction du personnel de santé [190–194].

4.1.3.14. Les voyageurs

Pour le voyageur, il existe un risque de contracter des maladies infectieuses pendant le voyage et de les introduire dans des régions non endémiques au retour. C'est le cas de la grippe. L'incidence de la grippe chez les voyageurs reste mal connue [195–199]. Nombre d'épidémies de grippe ont cependant été observées dans des groupes particuliers de voyageurs ; (voyages en groupe, pèlerinages [200], transports aériens [201,202] et maritimes [203,204], personnes du troisième âge en voyage sur des bateaux de croisière [203]).

Pour les voyageurs à destination des tropiques quelque soit la saison, pour ceux allant dans l'hémisphère nord de novembre à mars et pour ceux voyageant dans l'hémisphère sud d'avril en septembre, la vaccination antigrippale est recommandée aux sujets de plus de 65 ans et aux sujets ayant des facteurs de risque (Tableau 9). De plus, depuis mai 2004, en France, la vaccination a été étendue au personnel de l'industrie du voyage (guides) accompagnant les groupes de voyageurs et au personnel navigant des bateaux de croisière et des avions [157].

La prévention vaccinale chez le voyageur est rendue difficile par les problèmes de délivrance du vaccin et l'inadéquation des souches vaccinales aux souches circulant dans l'hémisphère opposé. Cette vaccination pourrait être proposée à l'ensemble des voyageurs à destination des tropiques

Tableau 9
Recommandations concernant le vaccin antigrippal inactivé : qui vacciner ?

Groupe à risque de complications élevé	Vaccination (grade des recommandations)
Personnes âgées de 65 ans et plus	recommandée (grade A)
Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge	recommandée (grade A)
Affections bronchopulmonaires chroniques obstructives dont :	recommandée (grade C)
• asthme	recommandée (grade C)
• mucoviscidose, dysplasie bronchopulmonaire	recommandée (grade C)
Insuffisance cardiaque graves et valvulopathies graves	recommandée (grade C)
Néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs	recommandée (grade C)
Diabètes insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime	recommandée (grade C)
Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose	recommandée (grade C)
Déficit immunitaire cellulaire dont :	recommandée (grade C)
• les personnes atteintes par le VIH	recommandée (grade C)
Enfants et adolescents (six mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile)	recommandée (grade C)
Grossesse (deuxième et troisième trimestre) durant la saison grippale	optionnelle ^a (grade C)
Enfant de six à 23 mois	optionnelle ^a (grade C)
Groupe à risque de transmission élevé	Vaccination
Professionnel de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque	recommandée (grade A)
Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs.	recommandée (grade C)
Voyageur (à destination des tropiques, ou se rendant dans l'hémisphère nord entre novembre et mars ou dans l'hémisphère sud entre avril et septembre)	optionnelle ^a (grade C)

^a Ces indications de vaccination n'ont pas été retenues par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France

quelle que soit la saison, aux voyageurs allant dans l'hémisphère nord de novembre à mars et à ceux voyageant dans l'hémisphère sud d'avril en septembre [205]. Elle aurait une justification à titre individuel d'une part et à titre collectif d'autre part pour limiter la diffusion des souches grippales, pour diminuer le coût économique engendré par cette affection et pour faciliter le diagnostic différentiel avec le syndrome respiratoire aigu sévère [206,207].

4.1.3.15. Autres indications : SRAS, grippe aviaire

Le SRAS et la grippe se manifestent par des signes cliniques et des complications proches (fièvre, toux, pneumonie) [208]. Il n'existe pas actuellement de traitement curatif ou prophylactique du SRAS. Améliorer la couverture vaccinale antigrippale permettrait de réduire le nombre d'individus atteints de syndrome grippal et de pneumonie ; cela faciliterait donc le diagnostic différentiel avec le SRAS et diminuerait l'afflux de personnes à l'hôpital en cas de réémergence de cette pathologie [206,207].

Un virus Influenza aviaire peut se transmettre à l'homme comme cela a été observé pour le virus Influenza A/H5N1 à Hong Kong en 1997 et 2003 ou, plus récemment en Asie en 2004 et 2005. La transmission s'effectue lors de contacts fréquents et prolongés avec des sécrétions respiratoires ou des déjections d'animaux infectés. Si l'individu contaminé est déjà infecté par un virus de la grippe humaine, un réassortiment génétique entre ces deux virus pourrait engendrer l'apparition d'un nouveau type de virus susceptible de transmission interhumaine. La conduite à tenir en présence d'un cas d'influenza aviaire à risque établi de transmission humaine est disponible sur le site www.sante.gouv.fr

4.1.4. Indications de la vaccination

En France, les recommandations de la vaccination antigrippale qui prévalent sont celles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. L'objectif de la vaccination antigrippale est d'une part de protéger les personnes fragiles, susceptibles de faire des formes compliquées (bénéfice individuel) et d'autre part de promouvoir la vaccination du personnel de soins susceptible de transmettre le virus aux patients (bénéfice collectif prépondérant). Le vaccin antigrippal inactivé est recommandé dans différentes situations mentionnées dans le Tableau 9.

4.1.5. Tolérance du vaccin inactivé

Les études comparatives montrent que les réactions locales sont plus fréquemment rapportées chez les sujets recevant le vaccin inactivé par rapport à ceux recevant le placebo, notamment la douleur au point d'injection [112,114,137,139,209]. Récemment un syndrome oculorespiratoire (survenant dans les deux à 24 heures après la vaccination et se résolvant 48 heures après le début des signes) a été rapporté avec une fréquence de 13,9 à 19,3/100 000 vaccination [210,211].

L'incidence des réactions systémiques (fièvre, malaise, myalgie, céphalée) était plus élevée chez les adultes vaccinés par rapport au groupe placebo, à la limite de la signifi-

cation [137], mais ceci n'a pas été confirmé dans des études plus récentes [114,139,212].

Des réactions d'hypersensibilité ont été rarement rapportées.

Une augmentation de la fréquence de syndrome de Guillain-Barré a été observée après l'utilisation du vaccin de la grippe porcine (souche A/New Jersey/8/76–swine flu), épidémie ayant sévi en 1976 aux États-Unis. Les données actuelles ne suggèrent pas une augmentation substantielle de cas de syndrome de Guillain-Barré rapportés aux vaccins grippaux [114].

4.1.6. Associations vaccinales

Les associations vaccinales (deux points d'injection différents le même jour) sont acceptées pour le ROR, le vaccin anti-haemophilus b, le vaccin contre la varicelle, le vaccin contre la coqueluche, les vaccins antipoliomyélitique et anti-hépatite A et B. Les populations pour lesquelles le vaccin antipneumococcique polysaccharidique et le vaccin antigrippal sont recommandés, sont en partie superposables : sujets de plus de 65 ans, sujets ayant une pathologie cardiaque, respiratoire ou métabolique chronique, les drépanocytaires. Nichol [213] a montré un effet additif de ces deux vaccins : alors qu'avec la vaccination grippale seule on observe une réduction des hospitalisations pour pneumonie de 52 % et une baisse de la mortalité de 70 %, l'efficacité augmente avec la vaccination anti-pneumococcique associée : réduction de 63 % pour les hospitalisations pour pneumonie et de 81 % pour la mortalité. De même, une réduction du nombre de jours d'hospitalisation chez des patients de plus de 65 ans atteints de pathologie respiratoire chronique a été observée chez les individus ayant reçu ces deux vaccins [214]. Les vaccinations grippales annuelles et pneumococciques tous les cinq ans ont un rapport coût/bénéfice favorable.

Les vaccins antigrippaux et antipneumococciques peuvent être administrés simultanément en deux points d'injection différents sans effets additifs adverses [215,216].

En France et aux États-Unis, la couverture vaccinale de la grippe est plus importante que celle du pneumocoque [217]. Des programmes favorisant cette double vaccination sont proposés [218].

4.2. Autres vaccins [219,220]

Il paraît nécessaire d'améliorer les vaccins actuels pour diverses raisons : corriger les défauts d'adéquation entre souches vaccinales et souches circulantes, produire le vaccin sur un substrat d'utilisation souple, produire un vaccin purifié mieux toléré et comportant des antigènes complémentaires, renforcer la réponse immunitaire.

4.2.1. Vaccin vivant atténué adapté au froid

Le vaccin vivant administré par voie nasale suscite toutes les réactions de défense immunitaire locales et générales provoquant donc une immunité plus complète, plus large et plus durable. Il est préparé par réassortiment des souches

sauvages contemporaines avec une souche donneuse atténuée et bien caractérisée, adaptée au froid (cold-adapted-vaccine).

Ce type de vaccin a été utilisé dans l'ex-Union Soviétique où il s'est montré efficace chez les enfants et les jeunes adultes, moins chez les personnes âgées. Récemment, les travaux se sont accélérés aux États-Unis et ont donné lieu à de nombreuses publications sur l'efficacité du vaccin à virus vivant atténué par adaptation au froid. L'efficacité de ce vaccin va au-delà de la protection « homologue » puisqu'une étude publiée en 1999 a montré que le vaccin trivalent vivant atténué, administré par voie nasale, contenant un variant A/Wuhan/359/95(H3N2) a pu protéger les enfants contre un variant épidémique différent, apparenté à la souche A/Sydney/5/97(H3N2). Chez l'enfant de plus de deux ans, une étude a montré (Jefferson, Lancet) que l'effet protecteur du vaccin vivant est supérieur à celui du vaccin inactivé, respectivement 79 et 65 % chez les enfants ayant une grippe virologiquement prouvée [181].

4.2.2. Vaccin sur culture de cellules

Cette technique permet d'éviter les œufs éventuellement contaminés et faciliterait la production de masse rapide. Plusieurs lignées cellulaires sont en cours d'étude : MDCK (Madin Darby canine kidney), Vero (Cellules de rein de singe). Un vaccin MDCK a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2001, mais n'est pas commercialisé.

4.2.3. Utilisation d'antigènes purifiés, concentrés et associés

Ces antigènes peuvent être utilisés à plus forte concentration car ils sont mieux tolérés et sont débarrassés de possibles contaminants [35].

4.2.4. Vaccins à ADN

Ils sont en développement depuis près de dix ans [221]. Les gènes sous forme d'ADN plasmidique peuvent être injectés chez l'hôte et la production d'antigène se ferait directement chez le vacciné. La réponse immunitaire serait durable et à large spectre.

4.2.5. Utilisation d'adjuvant

Lors de l'administration d'antigènes purifiés, d'ADN et dans les vaccinations par voie intranasale, l'usage d'adjuvant est indispensable. Ils peuvent également être adjoints aux vaccins inactivés « classiques ». De nombreuses substances ont été testées : adjuvant MF59 à base de squalène, association de cholestérol et de saponine, entérotoxine d'*Escherichia coli*.

5. Question 5 : prévention non vaccinale

La meilleure prophylaxie est la vaccination. Celle-ci est une stratégie « dominante » par rapport au traitement systématique : moins chère et plus efficace dans la population adulte non à risque du point de vue de la société [222,223] comme dans la population âgée du point de vue du système de soins [224].

Les antiviraux ne sont pas une alternative à la vaccination mais peuvent être proposés en complément.

La prévention non vaccinale de la grippe repose d'une part sur les mesures d'isolement et d'autre part sur les antiviraux.

5.1. Mesures d'isolement (Recommandation de grade C)

En structure de soins, les individus susceptibles de transmettre la grippe sont le personnel, les patients et les visiteurs. Les possibilités théoriques de transmission du virus grippal sont le manuportage, la transmission par gouttelettes et la transmission aéroportée. [225,226].

La transmission par gouttelettes est le mode habituel de transmission de la grippe. Elle est due à l'émission de grosses particules de dimension supérieure à 10 µm (« droplet ») émises lors de la parole ou de la toux ou du mouchage et se déposant sur les conjonctives, les muqueuses nasales ou buccales.

Le manuportage est théoriquement possible : Bean et al [227] ont montré que les virus influenza A et B peuvent survivre après inoculation jusque 24 à 48 heures sur des surfaces non poreuses et jusque huit à 12 heures sur des tissus. L'importance de cette transmission par contact indirect dépend du type de surface et de la quantité de virus inoculé.

La transmission aéroportée inhérente aux petites particules (« droplet nuclei ») est une possibilité évoquée [201,226]. Cette modalité de transmission reste plus hypothétique que démontrée.

Il n'existe quasiment pas d'études expérimentales sur les voies de transmission chez l'homme.

La part relative de chacun de ces modes de transmission n'étant pas connue, la hiérarchisation des mesures d'isolement est difficile.

La faisabilité et le bon sens font à l'évidence *privilégier les mesures de prévention par gouttelettes et contact*. Les recommandations comprennent :

- *pour le personnel* en contact direct avec le patient ou avec les surfaces pouvant être contaminés dans la chambre : port de masque chirurgical, gants, blouse et lavage des mains. Le lavage des mains au savon ou l'utilisation de soluté hydro-alcoolique est essentiel et doit être réalisé après chaque contact avec un malade ou avec le matériel utilisé par lui ou avec ses effets.
- *pour les visiteurs* : port de masque chirurgical, gants, blouse et lavage des mains ; limitation du nombre de visites dans la journée.
- *pour le patient* : isolement du patient infecté par la grippe dans une chambre seule ou avec d'autres patients infectés par le virus, limitation des sorties du patient hors de sa chambre, port d'un masque chirurgical par le malade dès qu'il est en contact avec un soignant ou toute personne venant à son service, à moins de deux mètres, pour éviter la projection des gouttelettes respiratoires.

5.2. Recours aux antiviraux

Les molécules ayant une AMM en prophylaxie sont l'amantadine et l'oseltamivir.

5.2.1. Indications de l'AMM

L'amantadine (Mantadix®) est indiqué dans la prophylaxie de la grippe A. La posologie recommandée dans la prévention de la grippe est de 200 mg/jour en une ou deux prises chez l'adolescent et l'adulte et de 100 mg/jour chez le sujet âgé.

L'oseltamivir est indiqué en prévention post-exposition chez l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus. L'utilisation appropriée de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger.

Pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, les posologies recommandées sont : 75 mg une fois par jour pendant au moins sept jours. Le traitement doit débuter dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

5.2.2. Efficacité et tolérance

Dans une revue de la littérature [109], huit études comparant l'amantadine à un placebo ont été recensées. L'amantadine prévient 23 % (IC95 % : 11–34) des cas de grippe et 63 % (IC95 % : 42–76) des cas de grippe sérologiquement confirmée.

Parmi les inhibiteurs de neuraminidase, seul l'oseltamivir dispose d'une AMM en Europe et également aux États-Unis [114] en prophylaxie. Parmi les 11 études contrôlées randomisées identifiées [37,112–114,126–129,131,132], le National Institute for Clinical Excellence a retenu trois études zanamivir et quatre études oseltamivir. Ce sont soit des études communautaires réalisées en période épidémique soit des études de prophylaxie post-exposition.

5.2.2.1. Zanamivir

Prophylaxie en période épidémique chez des sujets sains [126]. Le critère principal d'évaluation était la proportion de sujets développant une grippe symptomatique documentée au laboratoire. Seule la prévention sur la grippe A a été évaluée (pas de circulation du B pendant cette période). Le taux d'attaque de la grippe était très bas. L'incidence de grippe symptomatique documentée était de 6 % dans le groupe placebo et de 2 % dans le groupe zanamivir. La réduction de l'incidence de grippe symptomatique confirmée a été estimée à 67 % (IC95 % : 39–83) (18), 69 % (IC95 % 36–86) [112,113]. La protection d'un individu nécessite d'en traiter 25. L'efficacité vis-à-vis de la grippe confirmée chez les sujets non vaccinés est moindre (incidence de 14 % dans le groupe placebo vs 10 % dans le groupe zanamivir).

Prophylaxie post-exposition en milieu familial [127,128]. Dans l'étude NAIA30010 [128], le critère prin-

cipal d'évaluation était la proportion de familles randomisées dans lesquelles au moins un sujet contact randomisé développe une grippe symptomatique documentée au laboratoire. La prophylaxie était administrée dix jours aux sujets contacts et un traitement était administré cinq jours aux cas-index. Le traitement du cas-index constitue un biais majeur pour l'interprétation, l'effet observé pouvant être dû à l'effet prophylactique et l'effet thérapeutique. Une méta-analyse [112,113] des deux essais a montré une réduction de l'incidence de grippe symptomatique confirmée de 81 % (IC95 % : 62–91 %), (79 % dans l'étude NAIA30010 [128]). Un très faible nombre de sujets à risque a été inclus.

5.2.2.2. Oseltamivir

Prophylaxie en période épidémique [37,131]. Le critère principal d'évaluation était la proportion de sujets développant une grippe symptomatique documentée au laboratoire. Dans une analyse regroupant les deux études réalisées en période épidémique chez des adultes sains non vaccinés [37], la réduction de l'incidence de grippe symptomatique confirmée a été estimée à 74 % (IC95 % : 53–88 %) [37], 74 % (IC95 % : 16–92 %) [112,113]. Le nombre de patients à traiter pour prévenir un cas de grippe dans cette étude était de 28 (IC 95 % : 24–50). Dans une autre étude chez des personnes âgées résidant en institution [131], où 80 % des participants avaient été vaccinés au cours de la saison de l'essai, la réduction de l'incidence de grippe symptomatique confirmée a été estimée à 92 % (IC95 % : 39–99 %) [112,113,131].

Prophylaxie post-exposition [132]. Dans une étude chez des sujets (dont 12,6 % vaccinés contre la grippe) en contact (cas-contact) avec un sujet présentant une grippe symptomatique (cas-index), l'oseltamivir 75 mg une fois par jour, a été débuté dans les deux jours suivant le début des symptômes chez le cas index et poursuivi pendant sept jours. La grippe a été confirmée chez 163 des 377 cas-index. Une réduction de l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée de 89 %, (IC95 % : 67–97 %) [132], 90 % (IC95 % : 71–96 %) [112,113] a été observée. Des études spécifiques sur la réduction des risques de complications n'ont pas été conduites. Des travaux [124,125] ont montré l'efficacité de l'oseltamivir administré en prophylaxie post-exposition lors d'épidémie en soins de suite ou de longue durée.

La tolérance a été abordée à la question 3.

5.3. Recommandations sur l'usage des antiviraux en traitement prophylactique

5.3.1. Prophylaxie systématique en période de circulation virale (Recommandation de grade C)

L'utilisation systématique d'antiviraux pendant la durée de la *période épidémique* ne semble pas recommandée car :

- les populations étudiées sont restreintes aux adultes sains.

- le critère de jugement n'est que la réduction des syndromes grippaux, les complications (pneumonie, hospitalisation, mort) ne sont pas évaluées dans les études actuelles.
- la tolérance et l'efficacité ont été démontrées pour un traitement par oseltamivir d'une durée allant jusque six semaines, or la période épidémique est souvent beaucoup plus longue.
- le dommage écologique reste à évaluer.

5.3.2. Prophylaxie post exposition hors collectivité (Recommandation de grade C)

L'utilisation de l'oseltamivir dans les deux jours suivant le contact direct avec un cas suspect est recommandée pour les personnes contactes âgées de plus de 13 ans ayant des facteurs de risque (●) et n'étant pas protégé par le vaccin (●●).

- personne à risque de grippe compliquée :
 - personnes âgées de 65 ans et plus ;
 - ou personnes atteintes des pathologies suivantes : affections bronchopulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie bronchopulmonaires 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, thalassodrépanocytoses ; diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires
 - ou enfants et adolescents (de six mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile).
- personne considérée comme non protégée par le vaccin :
 - n'ayant pas reçu le vaccin
 - ou ayant reçu le vaccin moins de deux semaines auparavant
 - ou s'il n'y a pas de concordance entre les souches vaccinales et la souche circulante
 - ou personne immunodéprimée quel que soit son statut vaccinal
 - ou personne ayant une contre-indication à la vaccination

La chimioprophylaxie par oseltamivir pendant au moins sept jours doit être associée le plus rapidement possible au vaccin inactivé.

L'amantadine ayant, outre un spectre couvrant uniquement le virus Influenza de type A, des effets secondaires et un risque d'émergence de mutants résistants plus impor-

tants, cette molécule n'est pas recommandée pour la prophylaxie de la grippe.

6. Question 6 : recommandations pour la prise en charge d'une épidémie de grippe en collectivité (Recommandation de grade B)

6.1. Définition

Une *épidémie de grippe* est définie par la survenue d'au moins deux cas (personnel y compris) de syndrome grippal virologiquement documenté sur une période de trois jours.

Les collectivités concernées sont entre autres : moyen et long séjour, maison de retraite, centre de cure pour pathologie respiratoire, centre de réadaptation cardiovasculaire, établissement de santé...

Les personnes contactes sont toutes les personnes ayant eu un contact direct avec un cas suspect dans un espace clos dans les cinq jours suivant la date des premiers signes d'un cas adulte ou dans les sept jours si le cas est un enfant.

6.2. Prise en charge des malades grippés

Mesures d'isolement (voir précédemment)

Traitement curatif par inhibiteur de neuraminidase en première intention.

6.3. Prise en charge des personnes à risque contact

Toutes les personnes à risque âgées de 13 ans et plus, qu'elles soient vaccinées ou non reçoivent :

- dans les 48 heures suivant le contact avec le ou les cas, une chimioprophylaxie par oseltamivir d'une durée de sept jours après le début des symptômes du dernier cas.
- le vaccin grippal inactivé si elles ne sont pas déjà vaccinées et s'il n'y a pas de contre-indication.

6.4. Prise en charge du personnel au contact des patients à risque de transmettre la grippe

Arrêt de travail si suspicion de grippe

Traitement préventif au INA à discuter au cas par cas, selon l'ampleur de l'épidémie et les souhaits de la personne concernée.

7. Question 7 : Vacciner ou traiter la grippe dans la population adulte. Apport des analyses médicoéconomiques

7.1. Quelques définitions

L'évaluation médicoéconomique

Elle a pour but d'aider la prise de décision lors d'une nouvelle stratégie thérapeutique en jugeant si le surcoût qu'elle induit en vaut la peine [228]. Stricto sensu, elle consiste à mesurer l'ensemble des coûts (et des bénéfices) supplémentaires de la nouvelle stratégie thérapeutique et à les rapporter au gain sanitaire

mesuré par un indicateur de santé. L'analyse « coût-efficacité » requiert ainsi :

- la définition d'une stratégie de référence (le vaccin antigrippal dans la population à risque ; ne rien faire dans la population non à risque) ;
- l'intégration de l'ensemble des coûts et des bénéfices actuels et futurs ;
- la mesure d'un indicateur de santé pertinent dans la pathologie étudiée (complications médicales et décès dans la population à risque ; nombre de jours de grippe en moins dans la population non à risque).

La grippe est une pathologie bénigne et de courte durée qui pose des problèmes spécifiques à l'analyse coût-efficacité dans la population non à risque. Cette analyse concerne le plus souvent des pathologies chroniques et/ou engageant le pronostic vital. Les gains sanitaires d'une intervention sanitaire se mesurent alors en années de vie gagnées pondérées par leur qualité (Quality-Adjusted Life Years ou « QALYs ») [228]. Cependant les instruments recommandés pour la mesure de la sévérité relative d'un état de santé chronique ne sont pas adaptés au cas des pathologies aiguës et il n'existe pas d'instrument alternatif validé dans ce cas [229]. La totalité des études coût-efficacité dans la population non à risque ont fait l'hypothèse qu'un jour de grippe évité équivaut à une année passée avec la grippe divisée par 365. Les gains sanitaires sont alors de l'ordre du millième de QALY.

L'analyse coût-bénéfice est une approche médicoéconomique alternative à l'analyse coût-efficacité. Elle a été développée pour les pathologies ne menaçant pas le pronostic vital. Elle suit une règle de décision simple et indépendante du contexte d'allocation des ressources du système de santé : si les bénéfices (c'est-à-dire les coûts médicaux et non médicaux évités) excèdent les coûts de l'intervention, l'intervention devrait être recommandée.

Le point de vue d'analyse joue un rôle majeur dans la mesure des bénéfices non médicaux exprimés en coûts monétaires. Du point de vue du système de soins, aucune stratégie antigrippale ne peut être recommandée dans la population non à risque car la majorité des bénéfices économiques tombent en dehors du système de soins et les gains sanitaires sont minimes. Les points de vue d'analyse les plus pertinentes sont celles de l'individu, par exemple en profession libérale, de l'entreprise

ou plus généralement celle de la société qui tient compte des coûts et des bénéfices pour l'ensemble des acteurs de la société [228]. La valorisation d'un jour de grippe évité dépend donc de la perspective retenue.

7.2. Les stratégies antigrippales dans la population adulte : revue des études médicoéconomiques (Tableau 10)

Cette revue est centrée sur les nouvelles stratégies antigrippales chez l'adulte en période épidémique. Les études originales ont été recherchées sur PubMed en septembre 2003 avec les mots clés : « vaccine », « neuraminidase inhibitor », « oseltamivir », « zanamivir », « influenza », « influenza-like illness », « adult », « cost-effectiveness », « cost-benefit ». Les références pertinentes des études sélectionnées ont aussi été revues, ainsi que trois revues récentes concernant la population adulte à risque [230] et active non à risque [231,232].

7.2.1. Population adulte à risque

Les études médicoéconomiques de la vaccination antigrippale montrent qu'elle est globalement « coût-efficace » dans la population âgée [230,233]. En particulier, les coûts médicaux évités par la vaccination sont supérieurs au coût de la vaccination annuelle dans la population âgée à risque. La vaccination antigrippale dans cette population est donc une stratégie « dominante », à savoir qu'elle permet des économies au système de soins tout en améliorant l'état sanitaire [234,235]. En terme de financement, cette politique vaccinale occupe en France un poste important des dépenses en prévention identifiées dans les comptes nationaux de la santé, soit 63 millions d'euros en 2002 [236].

Si la stratégie de la vaccination antigrippale dans la population adulte à risque n'est pas remis en question dans les pays développés, le NICE a recommandé en 2003 le traitement par *inhibiteurs des neuraminidases* chez les sujets non vaccinés en période épidémique. Cette recommandation fait suite à l'analyse coût-efficacité des inhibiteurs des neuraminidases en Angleterre dans la population adulte à risque qui trouvait un ratio coût/efficacité favorable [237]. Deux autres études canadienne [238] et américaine [239] ont aussi trouvé que les inhibiteurs des neuraminidases sont une stratégie « coût-efficace » dans la population adulte à risque non vaccinée. Ces trois analyses coût-efficacité contrastent singulièrement avec

Tableau 10

Stratégies antigrippale : évaluation médicoéconomique selon le point de vue d'analyse dans les différentes populations.

	Population à risque	Population non à risque
Vaccin inactivé	Point de vue du système de soins : rapport coût/efficacité favorable	Point de vue du système de soins : rapport coût/efficacité non favorable Point de vue de la société : rapport coût/efficacité favorable
Inhibiteur de neuraminidase en période épidémique chez des individus non vaccinés et sans test diagnostic rapide de la grippe	Point de vue du système de soins : rapport coût/efficacité favorable [237–239]	Point de vue de la société : six études « de simulation » [238,250–254] dont cinq montrent un rapport coût/efficacité favorable
Comparaison des stratégies antigrippale	Point de vue du système de soins : vaccin >> IN	Point de vue de la société vaccin > IN si patient déjà vacciné : ne rien faire > IN

IN, inhibiteur de neuraminidase.

l'AMM initiale des inhibiteurs des neuraminidases fondée sur des essais thérapeutiques incluant majoritairement des individus non à risque et qui n'ont conduit à aucune prise en charge collective dans les pays développés. Du point de vue du système de soins, les inhibiteurs des neuraminidases sont passés du statut de « médicament de confort » non remboursé dans la population non à risque à celui de « vrai » médicament remboursable dans la population à risque, alors même que les essais n'ont pas été réalisés pour cette indication.

7.2.2. Population adulte non à risque

Dans la population adulte non à risque, la stratégie de référence est de ne rien faire. Les bénéfices médicoéconomiques de la vaccination antigrippale sont acquis depuis 30 ans du point de vue de la société, sans qu'aucune recommandation n'ait été prise. L'introduction des inhibiteurs des neuraminidases en 1999 a relancé le débat de la mise en place d'une stratégie antigrippale dans cette population.

Postma et al. ont revu les études médicoéconomiques de la vaccination antigrippale des populations non à risque [231]. Une analyse réalisée du point de vue de la société permettait de retenir cinq études d'observation [240–244], deux essais contrôlés randomisés [139,245], et quatre études de simulation [246–248] dont une française [249]. Huit études montrent que la vaccination antigrippale est une stratégie « dominante » par rapport à ne rien faire. Les bénéfices monétaires sont au moins deux fois supérieures aux coûts de la vaccination (et de ses effets secondaires) et la vaccination permet des bénéfices sanitaires. Cependant, la restriction de l'analyse au point de vue du système de soins n'est globalement pas favorable à la vaccination. Les trois autres études trouvent que les coûts de la vaccination antigrippale sont supérieurs aux bénéfices et permettent d'envisager certaines limites des évaluations médicoéconomiques de la vaccination dans la population non à risque.

Schwarzinger et al. ont revu les études médicoéconomiques des inhibiteurs des neuraminidases en population non à risque [232]. Une analyse réalisée du point de vue de la société permettait de retenir six travaux ayant pour schéma d'études des simulations à partir de modèles mathématiques [238,250–254], dont une française [250]. En période d'épidémie grippale, cinq études montrent que le traitement systématique d'un patient grippé et consultant moins de 48 heures après l'apparition des symptômes est une stratégie « dominante » par rapport au test diagnostique rapide de la grippe préalable ou ne rien faire : diminution des coûts pour la société et amélioration de l'état sanitaire. La seule étude canadienne défavorable au traitement a été réalisée pour informer l'assurance maladie mais les estimations utilisées pour les variables introduites dans le modèle sont controversées.

7.2.3. Comparaison médicoéconomique de la vaccination antigrippale et des inhibiteurs des neuraminidases dans les différentes populations

Trois travaux (ayant pour schéma d'études des simulations à partir de modèles mathématiques) comparent les

avantages médicoéconomiques de la vaccination antigrippale et du traitement systématique par inhibiteurs des neuraminidases en période épidémique [222–224]. Les résultats sont concordants et montrent que la vaccination antigrippale est une stratégie « dominante » par rapport au traitement systématique : moins chère et plus efficace dans la population adulte non à risque dans un point de vue d'analyse de la société [222,223] comme dans la population âgée dans le point de vue du système de soins [224].

Dans le cas particulier d'adultes non à risque déjà vaccinés, la proportion de syndromes grippaux dus à *Myxovirus Influenza* diminue globalement de 66 à 13 % lorsque la concordance est bonne entre les souches circulantes et vaccinales [114]. En conséquence, l'absence de prescription d'inhibiteurs des neuraminidases est la meilleure stratégie dans ce cas.

7.3. Limites des évaluations médicoéconomiques des stratégies antigrippales chez l'adulte

De nombreuses limites obèrent l'interprétation des modèles médicoéconomiques des stratégies antigrippales, notamment chez l'adulte non à risque. Les premières concernent le choix des valeurs des paramètres du modèle (prévalence de la grippe, proportion de syndromes grippaux dus à *M. Influenza*, efficacité vaccinale, avantages et inconvénients relatifs des inhibiteurs des neuraminidases, valorisation des coûts non médicaux évités).

Les secondes ont trait au point de vue retenue pour l'analyse médicoéconomique : système de soins pour la population à risque de complications médicales de la grippe, entreprise pour la population non à risque. Le point de vue de l'individu a singulièrement été écarté des analyses médicoéconomiques dans la population non à risque, alors que la décision de prévenir ou de traiter la grippe repose essentiellement sur lui aujourd'hui. D'autres stratégies antigrippales pourraient être envisagées dans une perspective individuelle sans prescription médicale : traitement par inhibiteurs des neuraminidases, test diagnostique rapide de la grippe avant traitement ou prévention secondaire au sein du foyer [128,132].

De plus, trois coûts importants pour le système de soins ne sont pas pris en compte dans les évaluations médicoéconomiques des stratégies antigrippales. Pour la vaccination antigrippale, les analyses font l'impasse sur les coûts des campagnes vaccinales annuelles qui ne sont certainement pas négligeables pour obtenir un taux prédéfini de vaccination dans la population non à risque. Pour les inhibiteurs des neuraminidases, le traitement durant une période épidémique suppose l'existence et le financement d'un réseau de surveillance de la grippe qui puisse donner l'alerte comme le Réseau Sentinelles en France [20]. Par ailleurs, les stratégies antigrippales de prévention et/ou de traitement diminuent l'incidence de complications infectieuses secondaires et la prescription d'antibiotiques. En termes économiques, l'évaluation du coût de la résistance aux antibiotiques présente de nombreuses difficultés méthodologiques [255,256], mais la perte d'opportunité de traitements antibiotiques efficaces

futurs présente un coût considérable très largement supérieur au coût de traitement antibiotique évité aujourd'hui par une stratégie antigrippale.

Enfin, il n'est pas établi que les résultats d'une analyse médicoéconomique conduite dans un pays puissent être transférés simplement vers un autre, c'est-à-dire en changeant les coûts des soins. Les systèmes de soins et les comportements de soins qui en découlent diffèrent largement entre pays.

Annexe 1

Grade des recommandations

(d'après Anaes/Service recommandations professionnelles/janvier 2000).

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1	A
<ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision fondée sur des études bien menées 	Preuve scientifique établie
Niveau 2	B
<ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte 	Présomption scientifique
Niveau 3	C
<ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoin 	Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4	

Références

- [1] Turner D, Wailoo A, Nicholson KG, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR. Systematic review and economic decision modeling for the prevention and treatment of influenza A and B. <http://www.nice.org.uk/pdf/influenzaassrep.pdf>. 2003.
- [2] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289(2):179-186.
- [3] Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997; 87(12):1944-1950.
- [4] Tillett HE, Smith JW, Gooch CD. Excess deaths attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol* 1983; 12(3):344-352.
- [5] Lui KJ, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987; 77(6):712-716.
- [6] Sprenger MJ, Van Naelten MA, Mulder PG, Masurel N. Influenza mortality and excess deaths in the elderly, 1967-82. *Epidemiol Infect* 1989; 103(3):633-641.
- [7] Stroup DF, Thacker SB, Herndon JL. Application of multiple time series analysis to the estimation of pneumonia and influenza mortality by age 1962-1983. *Stat Med* 1988; 7(10):1045-1059.
- [8] Carrat F, Valleron AJ. Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many deaths may have been avoided through vaccination? *J Epidemiol Community Health* 1995; 49(4):419-425.
- [9] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123(7):518-527.
- [10] Hak E, Verheij TJ, Grobbee DE, Nichol KL, Hoes AW. Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(12):951-955.
- [11] Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342(4):232-239.
- [12] Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342(4):225-231.
- [13] Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185(2):147-152.
- [14] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999; 281(10):901-907.
- [15] Baltussen RM, Reinders A, Sprenger MJ, Postma MJ, Jager JC, Ament AJ et al. Estimating influenza-related hospitalization in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 1998; 121(1):129-138.
- [16] Neuzil KM, Maynard C, Griffin MR, Heagerty P. Winter respiratory viruses and health care use: a population-based study in the northwest United States. *Clin Infect Dis* 2003; 37(2):201-207.
- [17] Menec VH, MacWilliam L, Aoki FY. Hospitalizations and deaths due to respiratory illnesses during influenza seasons: a comparison of community residents, senior housing residents, and nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(10):M629-M635.
- [18] Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect* 1993; 110(1):145-160.
- [19] Frank AL, Taber LH, Wells JM. Comparison of infection rates and severity of illness for influenza A subtypes H1N1 and H3N2. *J Infect Dis* 1985; 151(1):73-80.
- [20] Carrat F, Flahault A, Boussard E, Farran N, Dangoumau L, Valleron AJ. Surveillance of influenza-like illness in France. The example of the 1995/1996 epidemic. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52 Suppl 1:32S-38S.
- [21] Carrat F, Sahler C, Rogez S, Leruez-Ville M, Freymuth F, Le Gales C et al. Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med* 2002; 162(16):1842-1848.
- [22] Hannoun C. Case definition for influenza surveillance. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(8):737-738.
- [23] Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354(9186):1277-1282.
- [24] Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160(21):3243-3247.
- [25] Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997; 315(7115):1060-1064.
- [26] Monto AS, Fleming DM, Henry D, de Groot R, Makela M, Klein T et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180(2):254-261.
- [27] Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oselta-

- mivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283(8):1016-1024.
- [28] Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5):1166-1169.
- [29] Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ. Evaluation of clinical case definitions of influenza: detailed investigation of patients during the 1995-1996 epidemic in France. *Clin Infect Dis* 1999; 28(2):283-290.
- [30] 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; 163(14):1667-1672.
- [31] Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(11):834-842.
- [32] Carilli AD, Gohd RS, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1964; 270:123-127.
- [33] Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW. Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1991; 27(5):308-311.
- [34] Minor TE, Dick EC, Baker JW, Ouellette JJ, Cohen M, Reed CE. Rhinovirus and influenza type A infections as precipitants of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113(2):149-153.
- [35] Nicholson KG, Webster R, Hay A. textbook of influenza. Blackwell science, editor. 1998, 219-264. 2004.
- [36] Sethi S. Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease. *Geriatrics* 2002; 57(3):56-61.
- [37] Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, De B, V, Van Couter A, Gibbens M et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(8):1025-1031.
- [38] Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(21):3234-3240.
- [39] Dolin R. Principes de médecine interne. Harrisson, editor. 12ème édition traduite en français, 695-700. Flammarion médecine Sciences 1993.
- [40] Hosker HS, Jones GM, Hawkey P. Management of community acquired lower respiratory tract infection. *BMJ* 1994; 308(6930):701-705.
- [41] Lourié DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959; 38(1 Part 2):213-265.
- [42] Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982; 142(1):85-89.
- [43] Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, Mertsola J, Meurman O, Viljanen MK et al. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(2):94-99.
- [44] Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(2):127-133.
- [45] Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999; 340(4):260-264.
- [46] Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, Seiser A, Godl I, Djamshidian S et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36(5):567-574.
- [47] Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35(5):512-517.
- [48] Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T et al. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 1998; 352(9131):873-875.
- [49] Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999; 340(18):1377-1382.
- [50] Makras P, Alexiou-Daniel S, Antoniadis A, Hatzigeorgiou D. Outbreak of meningococcal disease after an influenza B epidemic at a Hellenic Air Force recruit training center. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):e48-e50.
- [51] Onitsuka H, Imamura T, Miyamoto N, Shibata Y, Kashiwagi T, Ayabe T et al. Clinical manifestations of influenza a myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998-1999. *J Cardiol* 2001; 37(6):315-323.
- [52] Nicholson KG. Managing Influenza in Primary Care. Blackwell Science ed. 2004.
- [53] Laver G, Bischofberger N, Webster R. La lutte contre la grippe. *Pour La Science* 2004; 1999(257):60-69.
- [54] Rennels MB, Meissner HC. Technical report: Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110(6):e80.
- [55] Glezen WP, Feigin J, Cherry D. Influenza viruses. In: Saunders, editor. Text Book of Pediatrics infectious diseases. 2004: 2024-2041.
- [56] Munoz FM. The impact of influenza in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13(2):72-78.
- [57] Olivier C. La grippe chez l'enfant. *Virologie* 2004; 6(2002):S119-S127.
- [58] Fujii H, Takahashi H, Ohyama T, Hattori K, Suzuki S. Evaluation of the school health surveillance system for influenza, Tokyo, 1999-2000. *Jpn J Infect Dis* 2002; 55(3):97-99.
- [59] Valette M, Aymard M. [Variability in the symptoms of influenza]. *Arch Pediatr* 2000; 7 Suppl 3:479s-482s.
- [60] Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36(3):299-305.
- [61] Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract* 2001; 18(6):629-634.
- [62] Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(11):1065-1068.
- [63] Simoes EA. Overlap between respiratory syncytial virus infection and influenza. *Lancet* 2001; 358(9291):1382-1383.
- [64] Garcia Garcia ML, Ordobas GM, Calvo RC, Gonzalez AM, Aguilar RJ, Arregui SA et al. [Viral infection of the lower respiratory tract in hospitalized infants: etiology, clinical features and risk factors]. *An Esp Pediatr* 2001; 55(2):101-107.
- [65] Manuguerra J, Mosnier A. Épidémiologie de la grippe et réseaux de surveillance. *Livre Infections Virales respiratoires*. 2001 : 75-87.
- [66] Aymard M. Physiopathologie de la grippe et diagnostic virologique. *Infections virales respiratoires*. 2001 : 61-73.
- [67] Edwards KM, Poehling KA. Influenza virus continues to pose new challenges. *Pediatrics* 2001; 108(4):1004-1005.
- [68] Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001; 108(4):E63.
- [69] Wald TG, Miller BA, Shult P, Drinka P, Langer L, Gravenstein S. Can respiratory syncytial virus and influenza A be distinguished clinically in institutionalized older persons? *J Am Geriatr Soc* 1995; 43(2):170-174.
- [70] Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med* 1998; 158(6):645-650.
- [71] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11):1094-1102.
- [72] Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000; 107(10):1282-1289.
- [73] Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza a virus quasi species after cessation of anti-

- ral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2002; 34(5):E23-E25.
- [74] Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003; 348(9):867-868.
- [75] Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22(5):778-782.
- [76] Apalsch AM, Green M, Ledesma-Medina J, Nour B, Wald ER. Parainfluenza and influenza virus infections in pediatric organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 20(2):394-399.
- [77] Raboni SM, Nogueira MB, Tsuchiya LR, Takahashi GA, Pereira LA, Pasquini R et al. Respiratory tract viral infections in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 2003; 76(1):142-146.
- [78] Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Lacono A, Griffith B, Fung J et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2(3):287-291.
- [79] Vilchez R, McCurry K, Dauber J, Iacono A, Keenan R, Griffith B et al. Influenza and parainfluenza respiratory viral infection requiring admission in adult lung transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73(7):1075-1078.
- [80] Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997; 102(3A):55-60.
- [81] Garantziotis S, Howell DN, McAdams HP, Davis RD, Henshaw NG, Palmer SM. Influenza pneumonia in lung transplant recipients: clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2001; 119(4):1277-1280.
- [82] Afrin S, Rush JD, Mills J. Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1990; 98(1):33-37.
- [83] Fine A, Bridges C, Montpiedra A. Should persons with HIV infection receive influenza vaccination? Observations from an outbreak of influenza A at a residential facility for persons with AIDS, New York City. *Centers for Disease Control and prevention* 1998. 2004.
- [84] Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161(3):441-446.
- [85] Ho DD. HIV-1 viraemia and influenza. *Lancet* 1992; 339(8808):1549.
- [86] Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000; 181(3):831-837.
- [87] Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998; 178(1):53-60.
- [88] Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(3):550-555.
- [89] Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJ. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5):1682-1685.
- [90] Murriss-Espin M, Didier A, Mezghani S, Lacassagne L, Leophonte P. [Influenza and asthma]. *Rev Mal Respir* 1999; 16(1):9-15.
- [91] Horn ME, Brain EA, Gregg I, Inglis JM, Yealand SJ, Taylor P. Respiratory viral infection and wheezy bronchitis in childhood. *Thorax* 1979; 34(1):23-28.
- [92] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310(6989):1225-1229.
- [93] Beasley R, Coleman ED, Hermon Y, Holst PE, O'Donnell TV, Tobias M. Viral respiratory tract infection and exacerbations of asthma in adult patients. *Thorax* 1988; 43(9):679-683.
- [94] Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307(6910):982-986.
- [95] Pribble CG, Black PG, Bosso JA, Turner RB. Clinical manifestations of exacerbations of cystic fibrosis associated with nonbacterial infections. *J Pediatr* 1990; 117(2 Pt 1):200-204.
- [96] Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(1):95-108.
- [97] Watkins PJ, Soler NG, Fitzgerald MG, Malins JM. Diabetic ketoacidosis during the influenza epidemic. *Br Med J* 1970; 4(727):89-91.
- [98] Bouter KP, Diepersloot RJ, van Romunde LK, Uitslager R, Masarel N, Hoekstra JB et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12(1):61-68.
- [99] Lamb R, Krug R. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001: 1353-95. 2005.
- [100] Steinhauer DA, Wharton SA. Structure and function of the haemagglutinin. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998: 54-64. 1998.
- [101] Wiley DC, Wilson IA, Skehel JJ. Structural identification of the antibody-binding sites of Hong Kong influenza haemagglutinin and their involvement in antigenic variation. *Nature* 1981; 289(5796):373-378.
- [102] Colman PM. Structure and function of the neuraminidase. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998: 65-73. 2005.
- [103] Varghese JN, Laver WG, Colman PM. Structure of the influenza virus glycoprotein antigen neuraminidase at 2.9 Å resolution. *Nature* 1983; 303(5912):35-40.
- [104] Daly JM, Wood JM, Robertson JS. Cocirculation and divergence of human influenza viruses. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998: 168-77. 1998.
- [105] Scholtissek C. Genetic reassortment of human influenza viruses in nature. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford: Blackwell Science, Ltd, 1998: 120-5. 1998.
- [106] Schmid ML, Kudesia G, Wake S, Read RC. Prospective comparative study of culture specimens and methods in diagnosing influenza in adults. *BMJ* 1998; 316(7127):275.
- [107] Hak E, Wei F, Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Nichol KL. Development and validation of a clinical prediction rule for hospitalization due to pneumonia or influenza or death during influenza epidemics among community-dwelling elderly persons. *J Infect Dis* 2004; 189(3):450-458.
- [108] Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004; 64(18):2031-2046.
- [109] Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001169.
- [110] Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001265.
- [111] Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18(11-12):957-1030.
- [112] National Institute for Clinical Excellence (NICE). Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B 2002. 2004.
- [113] Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326(7401):1235.
- [114] CDC. Prevention and control of Influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2003; 52(RR08):1-36. 2003.
- [115] CDC. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR*. [48: n°RR-14]. 1999.
- [116] Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibi-

- tor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(13):874-880.
- [117] Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* 1998; 352(9144):1877-1881.
- [118] Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene ON et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000; 40(1):42-48.
- [119] Hedrick JA, Barzilay A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5):410-417.
- [120] Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355(9218):1845-1850.
- [121] Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 Suppl B:23-29.
- [122] Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001; 161(2):212-217.
- [123] Vidal. Dictionnaire. 2005.
- [124] Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(4):608-616.
- [125] Monto AS, Rotthoff J, Teich E, Herlocher ML, Truscon R, Yen HL et al. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis* 2004; 39(4):459-464.
- [126] Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Jr., Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(1):31-35.
- [127] Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2000; 30(3):587-589.
- [128] Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(18):1282-1289.
- [129] Schilling M, Povinelli L, Krause P, Gravenstein M, Ambrozaitis A, Jones HH et al. Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks. *Vaccine* 1998; 16(18):1771-1774.
- [130] 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):1113-1125.
- [131] Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341(18):1336-1343.
- [132] Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schattman E, Hassman M, Hedrick J et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(6):748-754.
- [133] Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998; 178(5):1257-1262.
- [134] Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364(9436):759-765.
- [135] Fournier-Caruana J, Fuchs F. Le vaccin antigrippal chronologie d'une campagne annuelle de vaccination et aspect réglementaire européen. *Virologie*. Vol.3, Numéro 4 ed. 1999.
- [136] Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21(16):1776-1779.
- [137] Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001269.
- [138] Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281(10):908-913.
- [139] Bridges CB, Thompson WW, Meltzer ML, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(13):1655-1663.
- [140] Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(9):779-783.
- [141] Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, Westendorp RG, Osterhaus AD. Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999; 159(2):182-188.
- [142] Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knotnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272(21):1661-1665.
- [143] Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20(13-14):1831-1836.
- [144] Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, van der LJ, Sturkenboom MC, Stricker BH. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1089-1094.
- [145] Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(6):715-721.
- [146] Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN. VIT. AOX. geriatric network. Arch Intern Med* 1999; 159(7):748-754.
- [147] Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000364.
- [148] The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001; 345(21):1529-1536.
- [149] Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138(3):306-310.
- [150] Tan A, Bhalla P, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001753.
- [151] Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J, von Sternberg T. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology* 1996; 42(5):274-279.
- [152] Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1322-1332.
- [153] Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, Weinmann S, Arbogast P, Lemaitre RN et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2000; 152(7):674-677.
- [154] Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102(25):3039-3045.

- [155] Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002; 105(18):2143-2147.
- [156] Smith SA, Poland GA. Immunization and the prevention of influenza and pneumococcal disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S126-S128.
- [157] Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. BEH n°29-30. Calendrier vaccinal 2005.
- [158] Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131(6):430-433.
- [159] Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine* 2000; 18(26):3040-3049.
- [160] Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 1999; 28(3):541-547.
- [161] Fowke KR, D'Amico R, Chernoff DN, Pottage JC, Jr., Benson CA, Sha BE et al. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. *AIDS* 1997; 11(8):1013-1021.
- [162] Banic S, Koren S, Tomazic J, Vidmar L, Ihan A, Poljak M et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus 1-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Acta Virol* 2001; 45(1):39-44.
- [163] Fraund S, Wagner D, Pethig K, Drescher J, Girgsdies OE, Haverich A. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(3):220-225.
- [164] Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, Braunlin EA, Dunn DL, Kashtan CE. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr* 1995; 127(6):957-960.
- [165] Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22(2):295-302.
- [166] Mack DR, Chartrand SA, Ruby EI, Antonson DL, Shaw BW, Jr., Heffron TG. Influenza vaccination following liver transplantation in children. *Liver Transpl Surg* 1996; 2(6):431-437.
- [167] Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, Kaiser BA, Schulman SL, Bradley A et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996; 10(6 Pt 1):556-560.
- [168] Lo W, Whimbey E, Elting L, Couch R, Cabanillas F, Bodey G. Antibody response to a two-dose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12(10):778-782.
- [169] Kobashigawa JA, Warner-Stevenson L, Johnson BL, Moriguchi JD, Kawata N, Drinkwater DC et al. Influenza vaccine does not cause rejection after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25(4):2738-2739.
- [170] Baltimore RS, Jenson HB. New recommendations for influenza vaccination for children and pregnant women. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15(1):74-76.
- [171] Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine* 2003; 21(24):3460-3464.
- [172] Deinard AS, Ogburn P, Jr. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(3):240-245.
- [173] Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979; 140(2):141-146.
- [174] Englund JA, Mbawuie IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993; 168(3):647-656.
- [175] Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973; 2(3):229-235.
- [176] Yeager DP, Toy EC, Baker B, III. Influenza vaccination in pregnancy. *Am J Perinatol* 1999; 16(6):283-286.
- [177] CDC. Prevention and control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54(RR8):1-40. 2005.
- [178] Reichert TA. The Japanese program of vaccination of schoolchildren against influenza: implications for control of the disease. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13(2):104-111.
- [179] Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110(6):1246-1252.
- [180] Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003; 21(16):1769-1775.
- [181] Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365(9461):773-780.
- [182] Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991; 145(4):445-448.
- [183] Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(10):1113-1117.
- [184] Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(12):1608-1616.
- [185] Keitel WA. Repeated immunization of children with inactivated and live attenuated influenza virus vaccines: safety, immunogenicity, and protective efficacy. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13(2):112-119.
- [186] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Calendrier vaccinal 2003. 2003.
- [187] Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(3):145-155.
- [188] Potter J, Stott DJ, Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175(1):1-6.
- [189] Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9198):93-97.
- [190] Doebbeling BN, Edmond MB, Davis CS, Woodin JR, Zeitler RR. Influenza vaccination of health care workers: evaluation of factors that are important in acceptance. *Prev Med* 1997; 26(1):68-77.
- [191] Beyer WE, Palache AM, Sprenger MJ, Hendriksen E, Tukker JJ, Darioli R et al. Effects of repeated annual influenza vaccination on vaccine sero-response in young and elderly adults. *Vaccine* 1996; 14(14):1331-1339.
- [192] de Bruijn IA, Remarque EJ, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJ, Westendorp RG, Knook DL. Quality and quantity of the humoral immune response in healthy elderly and young subjects after annually repeated influenza vaccination. *J Infect Dis* 1999; 179(1):31-36.
- [193] de Bruijn IA, Remarque EJ, Beyer WE, le Cessie S, Masurel N, Ligthart GJ. Annually repeated influenza vaccination improves humoral responses to several influenza virus strains in healthy elderly. *Vaccine* 1997; 15(12-13):1323-1329.

- [194] Gross PA, Denning CR, Gaerlan PF, Bonelli J, Bernius M, Dran S et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. *Vaccine* 1996; 14(13):1280-1284.
- [195] O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis* 2001; 33(5):603-609.
- [196] Leder K, Sundararajan V, Weld L, Pandey P, Brown G, Torresi J. Respiratory tract infections in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis* 2003; 36(4):399-406.
- [197] Marx A, Tavernini M, Gregory V, Yi Pu Lin, Hay A, Tschopp A et al. Influenza virus infection in travellers to developing countries. Abstracts. 8th Conference of the International Society of Travel Medicine. New York, 7-11 May. 2003.
- [198] Scott JA, Hall AJ, Muyodi C, Lowe B, Ross M, Chohan B et al. Aetiology, outcome, and risk factors for mortality among adults with acute pneumonia in Kenya. *Lancet* 2000; 355(9211):1225-1230.
- [199] Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. *J Travel Med* 2000; 7(5):259-266.
- [200] Qureshi H, Gessner BD, Lebouleux D, Hasan H, Alam SE, Moulton LH. The incidence of vaccine preventable influenza-like illness and medication use among Pakistani pilgrims to the Haj in Saudi Arabia. *Vaccine* 2000; 18(26):2956-2962.
- [201] Moser MR, Bender TR, Margolis HS, Noble GR, Kendal AP, Ritter DG. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 1979; 110(1):1-6.
- [202] Wenzel RP. Airline travel and infection. *N Engl J Med* 1996; 334(15):981-982.
- [203] Miller JM, Tam TW, Maloney S, Fukuda K, Cox N, Hockin J et al. Cruise ships: high-risk passengers and the global spread of new influenza viruses. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):433-438.
- [204] Christenson B, Lidin-Janson G, Kallings I. Outbreak of respiratory illness on board a ship cruising to ports in southern Europe and northern Africa. *J Infect* 1987; 14(3):247-254.
- [205] Rey M, Camus D. Faciliter la vaccination grippale des voyageurs. *La Lettre de la Société de Médecine des Voyages*. 2003.
- [206] World Health Organization. Influenza vaccination for the 2003-04 season: recommendations in the context of concern about SARS. 2003.
- [207] Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France section maladies transmissibles, relatif à la vaccination contre la grippe en cas de résurgence de SRAS. 2003.
- [208] Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2431-2441.
- [209] Nichol KL, Margolis KL, Lind A, Murdoch M, McFadden R, Hauge M et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996; 156(14):1546-1550.
- [210] De Serres G, Boulianne N, Duval B, Rochette L, Grenier JL, Roussel R et al. Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: evidence for occurrence with more than one influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21(19-20):2346-2353.
- [211] Fredette MJ, De Serres G, Malenfant M. Ophthalmological and biological features of the oculorespiratory syndrome after influenza vaccination. *Clin Infect Dis* 2003; 37(8):1136-1138.
- [212] Allsup SJ, Gosney MA. Difficulties of recruitment for a randomized controlled trial involving influenza vaccination in healthy older people. *Gerontology* 2002; 48(3):170-173.
- [213] Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(20):2437-2442.
- [214] Christenson B, Lundbergh P. Comparison between cohorts vaccinated and unvaccinated against influenza and pneumococcal infection. *Epidemiol Infect* 2002; 129(3):515-524.
- [215] Grilli G, Fuiano L, Biasio LR, Pregliasco F, Plebani A, Leibovitz M et al. Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(3):287-291.
- [216] Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, Roberts K, Ayres JG. Simultaneous immunisation with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease. *BMJ* 1997; 314(7095):1663-1665.
- [217] Fedson DS, Soubeyrand B. [Expansion of pneumococcal vaccination in industrialized countries: will France join the movement?]. *Presse Med* 1998; 27 Suppl 1:50-54.
- [218] CDC. Notice to readers: facilitating Influenza and Pneumococcal vaccination through standing orders programs. *MMWR* 52(04): 68-69. 2003.
- [219] Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362(9397):1733-1745.
- [220] Aymard M. vaccination antigrippale. *Virologie*, vol 6. 2002: S149-S160.
- [221] Webster RG. DNA vaccinations a potential future strategy. In: Nicholson, KG; Webster, KG; Hay, AJ, eds. *Textbook of Influenza*. 1998: 410-421.
- [222] Lee PY, Matchar DB, Clements DA, Huber J, Hamilton JD, Peterson ED. Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults. *Ann Intern Med* 2002; 137(4):225-231.
- [223] Muennig PA, Khan K. Cost-effectiveness of vaccination versus treatment of influenza in healthy adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33(11):1879-1885.
- [224] Scuffham PA, West PA. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. *Vaccine* 2002; 20(19-20):2562-2578.
- [225] Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15(9):587-627.
- [226] Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003; 37(8):1094-1101.
- [227] Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH, Jr. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis* 1982; 146(1):47-51.
- [228] Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press ed. 1996.
- [229] Jansen SJ, Stiggelbout AM, Wakker PP, Vliet Vlieland TP, Leer JW, Nooy MA et al. Patients' utilities for cancer treatments: a study of the chained procedure for the standard gamble and time tradeoff. *Med Decis Making* 1998; 18(4):391-399.
- [230] Postma MJ, Baltussen RM, Heijnen ML, de Berg LT, Jager JC. Pharmacoeconomics of influenza vaccination in the elderly: reviewing the available evidence. *Drugs Aging* 2000; 17(3):217-227.
- [231] Postma MJ, Jansema P, van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC, de Jong-van den Berg LT. Pharmacoeconomics of influenza vaccination for healthy working adults: reviewing the available evidence. *Drugs* 2002; 62(7):1013-1024.
- [232] Schwarzinger M, Lacombe K, Carrat F. Review of economic evaluations of neuraminidase inhibitors to control influenza. *Expert Rev Pharmacoeconomics Res* [3 (2)], 89-101. 2003.
- [233] Hampson AW, Irving LB. Influenza vaccination: cost-effective health care for the older adult? *J Qual Clin Pract* 1997; 17(1):3-11.
- [234] Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000; 343(24):1778-1787.
- [235] Ambrosch F, Fedson DS. Influenza vaccination in 29 countries. An update to 1997. *Pharmacoeconomics* 1999; 16 Suppl 1:47-54.
- [236] Direction de la Recherche d'EdledS. Ministère des affaires sociales, du travail et de la solidarité; Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. 2002.
- [237] Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T et al. Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6(9):1-87.

- [238] Brady B, McAuley L, Shukla VK. Economic evaluation of zanamivir for the treatment of influenza. Ottawa : Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Available: <http://www.ccohta.ca>. 2001.
- [239] Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2003; 139(5 Pt 1):321-329.
- [240] Smith JW, Pollard R. Vaccination against influenza: a five-year study in the Post Office. *J Hyg (Lond)* 1979; 83(1):157-170.
- [241] Leighton L, Williams M, Aubery D, Parker SH. Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace. *Occup Med (Lond)* 1996; 46(2):146-150.
- [242] Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997; 39(5):408-414.
- [243] Kumpulainen V, Makela M. Influenza vaccination among healthy employees: a cost-benefit analysis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29(2):181-185.
- [244] Yassi A, Kettner J, Hammond G. Effectiveness and cost-benefit of an influenza vaccination program for health care workers. *Can J Infect Dis* [2], 101-108. 1991.
- [245] Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333(14):889-893.
- [246] Riddiough MA, Sisk JE, Bell JC. Influenza vaccination. *JAMA* 1983; 249(23):3189-3195.
- [247] Burckel E, Ashraf T, Sousa Filho JP, Forleo NE, Guarino H, Yauti C et al. Economic impact of providing workplace influenza vaccination. A model and case study application at a Brazilian pharma-chemical company. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(5 Pt 2):563-576.
- [248] Nichol KL. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161(5):749-759.
- [249] Levy E. A cost benefit study of flu vaccination for 25-64-year-old French people. In : Hannoun, C; Kendal, AP; Klenk, HD; Ruben, FL, eds. *Options for the control of influenza II*. Amsterdam : Excerpta Medica ed. 1993.
- [250] Schwarzingler M. Analyse coût-bénéfice des inhibiteurs de neuraminidases et des tests diagnostiques rapides de la grippe dans la population active des Etats-Unis d'Amérique et de France ; Université Paris 6. 2001.
- [251] Schwarzingler M, Housset B, Carrat F. Rapid flu test and neuraminidase inhibitors in healthy adults : a cost benefit analysis. In : al. AOe, ed. *Options for the control of influenza IV*. Hersonissos, Greece : Elsevier Science B.V. ed. 2000.
- [252] Blitz SG, Cram P, Chernew ME, Monto AS, Fendrick AM. Diagnostic testing or empirical neuraminidase inhibitor therapy for patients with influenza-like illness: what a difference a day makes. *Am J Manag Care* 2002; 8(3):221-227.
- [253] Smith KJ, Roberts MS. Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. *Am J Med* 2002; 113(4):300-307.
- [254] Sintchenko V, Gilbert GL, Coiera E, Dwyer D. Treat or test first? Decision analysis of empirical antiviral treatment of influenza virus infection versus treatment based on rapid test results. *J Clin Virol* 2002; 25(1):15-21.
- [255] Coast J, Smith RD, Millar MR. Superbugs: should antimicrobial resistance be included as a cost in economic evaluation? *Health Econ* 1996; 5(3):217-226.
- [256] Coast J, Smith R, Karcher AM, Wilton P, Millar M. Superbugs II: how should economic evaluation be conducted for interventions which aim to contain antimicrobial resistance? *Health Econ* 2002; 11(7):637-647.