

Pandémie grippale

Stocks stratégiques

nationaux d'antiviraux

Utilisation et

dimensionnement

Collection
Documents

Mars 2011

COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES

**Pandémie grippale :
utilisation et dimensionnement
des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux**

Rapport du groupe de travail

4 mars 2011

SOMMAIRE

SAISINE	7
GROUPE DE TRAVAIL	9
Composition	9
Personnes auditionnées	9
Modalités de travail	9
Déclarations publiques d'intérêts	10
ETAT DES LIEUX	11
1 - Epidémiologie	11
1.1 - Concernant la grippe à virus A(H1N1)2009 au niveau national et international	11
1.2 - Concernant la grippe à virus A(H5N1). Situation internationale	13
1.2.1 - <i>Epizootie</i>	13
1.2.2 - <i>Epidémie humaine</i>	13
1.2.3 - <i>Cas groupés et transmission humaine</i>	14
2 - Virologie et résistance aux antiviraux	17
2.1 - Les antiviraux contre la grippe et les mécanismes de résistance : Amantadanes (amantadine et rimantadine)	17
2.2 - Inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : zanamivir, oseltamivir, peramivir	18
2.3 - Combinaison d'antiviraux	20
2.4 - Autres antiviraux à venir	20
3 - Actualisation des connaissances sur les inhibiteurs de neuraminidase dans la grippe saisonnière	23
3.1 - Traitement précoce et réduction de transmission dans la grippe saisonnière	23
3.2 - Efficacité des traitements antiviraux : traitement prophylactique et traitement « pré-emptif »	24
3.3 - Efficacité des traitements antiviraux pour la prévention des complications de la grippe – actualisation	24
4 - Utilisation et efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) dans le traitement et la prophylaxie de la grippe A(H1N1) 2009	27
4.1 - Les inhibiteurs de la neuraminidase ont-ils été cliniquement efficaces dans le traitement de la grippe pandémique A(H1N1)2009 dans la population générale ?	27
4.2 - Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) ont-ils été cliniquement efficaces dans le traitement de la grippe pandémique A(H1N1)2009 au cours de la grossesse ?	29
4.3 - Les inhibiteurs de la neuraminidase ont-ils été cliniquement efficaces dans le traitement de la grippe A(H1N1)2009 chez les immunodéprimés ?	30
4.4 - Quel est l'impact des inhibiteurs de la neuraminidase utilisés en curatif sur l'excrétion virale de A(H1N1)2009 ?	30

4.5 - Quelle est l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase utilisés en prophylaxie de la grippe A(H1N1)2009 ?	31
4.6 - La posologie de l'oseltamivir retenue par l'AMM est-elle adaptée au traitement de formes graves de grippe ?	31
4.7 - Comment administrer les INA chez les patients sévères de réanimation ?	33
4.7.1 - Oseltamivir	33
4.7.2 - Zanamivir	33
4.7.3 - Peramivir IV	34
4.8 - Conclusion sur l'efficacité des INA dans la grippe A(H1N1) 2009	34
5 - Pandémie A(H1N1)v - Bilan des données nationales et internationales de pharmacovigilance des médicaments antiviraux	39
5.1 - Suivi de pharmacovigilance renforcé	39
5.2 - Données de pharmacovigilance issues du suivi national Tamiflu® – oseltamivir PG (CRPV de Lyon)	39
5.2.1 - Bilan de pharmacovigilance (PV) entre le 1 ^{er} octobre 2009 et le 26 avril 2010	39
5.2.2 - Evènements indésirables « d'intérêt »	40
5.3 - Données de pharmacovigilance issues du suivi national Relenza® - zanamivir IV (CRPV de Saint-Etienne)	40
5.3.1 - Bilan de pharmacovigilance (PV) entre le 1 ^{er} octobre 2009 et le 30 avril 2010	41
5.4 - Données internationales de pharmacovigilance – Tamiflu® (EMA – 22 th pandemic pharmacovigilance update)	41
5.4.1 - Bilan de pharmacovigilance entre le 1 ^{er} avril 2009 et le 8 août 2010 (Eudravigilance)	41
5.5 - Conclusions (Commission nationale de PV – juillet 2010)	42
6 - Acceptabilité, perception chez les professionnels de santé et dans la population générale	44
6.1 - Enquête auprès des médecins généralistes	44
6.1.1 - Contexte	44
6.1.2 - Résumé de la méthode	45
6.1.3 - Résumé des résultats	45
6.1.4 - Discussion et conclusion	46
6.2 - Acceptabilité des inhibiteurs des neuraminidases (INA) pendant la pandémie de grippe A(H1N1)2009. Population générale	47
7 - Médico-économie de la constitution de stocks d'antiviraux pour la pandémie	49

SYNTHESE ET RECOMMANDATIONS DU HCSP	51
1 - Rappel des questions posées	51
2 - Synthèse	51
2.1 - Résumé de la situation épidémiologique vis-à-vis des risques H1N1 2009, H5N1 et d'autres virus grippaux	51
2.2 - Résumé des effets de différentes modalités d'utilisation curative, préventive et préemptive des inhibiteurs de la neuraminidase tenant compte des connaissances acquises pendant la pandémie A(H1N1) de 2009	51
2.3 - Résumé des scénarios d'acceptation par le public et par les médecins de différentes stratégies d'utilisation des antiviraux dans un contexte de pandémie	52
2.4 - Résumé des travaux de modélisation médico-économique sur les stocks d'antiviraux pour la pandémie	53
2.5 - Réexamen des stratégies d'utilisation en fonction de différentes hypothèses sur la transmissibilité, la pathogénicité d'un virus grippal pandémique, et en tenant compte du risque de survenue de résistance aux antiviraux	53
2.6 - Proposition de différentes options de renouvellement et de maintenance du stock d'antiviraux	56
ANNEXE	59
GLOSSAIRE	61
TABLE DES MATIERES	63



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

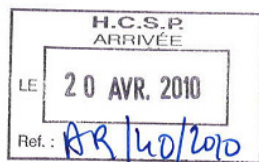
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Département des Urgences Sanitaires

Paris, le 19 AVR 2010

Personne chargée du dossier : Jean-Marc CUVILLIER
Téléphone : 01 40 56 56 49
e-mail : jean-marc.cuvillier@sante.gouv.fr

DGS/DUS/N°

010191



Monsieur le Président du Haut Conseil
de Santé Publique
18, place des Cinq Martyrs du Lycée
Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant la stratégie d'utilisation des antiviraux et le dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux dans le cadre d'une pandémie grippale.

Monsieur le Président,

Dans le cadre de la préparation à une pandémie grippale, notamment liée au virus A(H5N1), le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a émis plusieurs avis sur la place des antiviraux dans la lutte contre un virus pandémique. Ainsi :

- dans un avis du 16 mai 2003¹, il proposait l'utilisation la plus large de l'oseltamivir en prophylaxie post exposition dans les populations cibles touchées par le virus *influenza* aviaire afin de limiter la propagation de la maladie ;
- dans un avis du 16 février 2004², il recommandait en cas de pandémie à virus A(H5N1) :
 - de ne pas recourir à la prescription prophylactique d'oseltamivir après exposition à un malade en situation de pénurie d'antiviraux ;
 - suivant les recommandations de l'OMS, de constituer par l'autorité sanitaire un stock suffisant d'antiviraux actifs sur le virus de la grippe afin de pouvoir prendre en charge la population cible dans un délai très rapide ;
- dans un rapport du 24 mars et un avis du 22 septembre 2006³ sur la stratégie d'utilisation des antiviraux, il recommandait la constitution de stocks d'inhibiteurs de la neuraminidase réservés en priorité au traitement curatif des cas attendus (20 à 25 % de la population, soit 12 à 15 millions de traitements) et au traitement prophylactique (en anneau en début de transmission interhumaine, puis en post-exposition lors de la rupture d'une mesure barrière, puis en prophylaxie pour les professionnels amenés à être en contact fréquent avec les malades, soit 11 à 13,5 millions de traitements) ;

¹ Avis du CSHPF du 16 mai 2003 relatif aux recommandations de prévention de la transmission du virus *influenza* aviaire A/H7N7 à l'homme

² Avis du CSHPF du 16 février 2004 relatif à l'utilisation des antiviraux anti-neuraminidases en cas de pandémie grippale à virus *influenza* A(H5N1) suite à l'épizootie de grippe aviaire en Asie en situation de pénurie d'antiviraux anti-neuraminidase

³ Rapport du CSHPF du 24 mars 2006 relatif à la pandémie grippale, stratégies et modalités d'utilisation des antiviraux – Avis du 22 septembre 2006 relatif aux modalités d'utilisation des antiviraux en situation de pré-pandémie ou de pandémie grippale

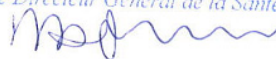
spécificités de prescription en fonction de l'âge, des scénarios d'acceptation des recommandations de prescription des antiviraux par les médecins.

- l'élaboration d'une recommandation argumentée en vue du renouvellement éventuel des stocks nationaux d'antiviraux, tant au plan de la composition que du dimensionnement, précisant notamment la nécessité ou non de disposer de zanamivir (Relenza) et, le cas échéant, de formes administrables par voie intraveineuse.

Je souhaiterais pouvoir disposer de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique dans les meilleurs délais.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, en l'expression de ma haute considération.

Le Directeur Général de la Santé, -



Pr Didier HOUSSIN

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Isabelle BONMARIN, InVS

Jean-Paul BOUTIN, HCSP-CSMT, Vice-président de la CSMT

Fabrice CARRAT, HCSP-CSMT, Président du groupe de travail

Christian CHIDIAC, HCSP-CSMT

Christos CHOUAID, Hôpital Saint-Antoine, Service de pneumologie

Sabine HENRY, DGS

Corinne LE GOASTER, SG - HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Bruno LINA, CNR Virus Influenzae - Région Sud

Jean-Claude MANUGUERRA, Institut Pasteur, Cellule d'intervention biologique d'urgence (Cibu)

Isabelle MORER, Afssaps

Henri PARTOUCHE, médecin généraliste

Christian PERRONNE, HCSP-CSMT, Président de la CSMT

Sylvie van der WERF, CNR Virus Influenzae - Région Nord

Personnes auditionnées

Jean-Paul MOATTI

Inserm, Unité 379 « Epidémiologie et sciences sociales appliquées à l'Innovation médicale »

Isabelle ROBINE

Afssaps, Pharmacovigilance

Modalités de travail

Le groupe de travail s'est réuni huit fois les 19 mai, 5 et 7 juillet, 27 août, 23 septembre, 18 octobre et 24 novembre 2010 ainsi que le 17 janvier 2011.

Au cours de ses réunions le groupe de travail a abordé les points suivants :

- Etat actuel des stocks et limites de péremption des antiviraux (AV).
- Capacités de fabrication des laboratoires, délais de fabrication et de mise à disposition.
- Point sur les résistances et le risque d'émergence de résistance, en vue de justifier la création d'un stock diversifié d'antiviraux.
- Point sur l'association traitement précoce et réduction de la transmission.
- Efficacité des antiviraux sur les formes graves et efficacité de la voie intraveineuse.
- Perception des soignants et de la population
 - concernant l'utilisation des antiviraux ;
 - concernant les difficultés d'utilisation liées aux galéniques particulières.
- Point sur la situation nationale concernant la grippe à virus A(H1N1)2009
- Point sur la situation internationale concernant la grippe à virus A(H5N1).
- Données de pharmacovigilance des antiviraux de la grippe.
- Acceptabilité de la "vaccination".
- Le chapitre qui décrit les études médico-économiques sur la constitution de stocks a été rajouté dans le rapport au début du mois de mars 2011, suite à la publication d'un article sur ce sujet.

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration publique d'intérêt. La liste des intérêts signalés au HCSP est publiée en annexe.

ÉTAT DES LIEUX

1 - Épidémiologie

1.1 - Concernant la grippe à virus A(H1N1)2009 au niveau national et international

Suite à l'information le 22 avril 2009, des premiers cas apparus au Mexique puis aux Etats-Unis et à la déclaration officielle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 24 avril 2009, un dispositif d'alerte et de surveillance a été mis en place par l'Institut de veille sanitaire (InVS), couplé aux outils habituellement utilisés pour surveiller la grippe.

En France, les premiers cas humains ont été identifiés le 1^{er} mai chez des voyageurs de retour du Mexique. Leur nombre a augmenté rapidement et au 6 juillet 2009, date de l'arrêt de la surveillance des cas importés, l'InVS avait reçu et investigué 4867 signalements de cas possibles : 358 cas ont été confirmés comme étant dus au virus A(H1N1)2009 dont 261 sont survenus chez des voyageurs de retour d'une zone affectée.

En parallèle, le premier épisode de cas groupés de grippe A(H1N1)2009 a été identifié début juin dans une classe, après un voyage scolaire en Angleterre, pays touché par le nouveau virus. Le nombre hebdomadaire de cas groupés est resté assez stable tout au long de l'été, survenant essentiellement dans des collectivités d'enfants. En septembre, ce nombre a rapidement augmenté. Le 22 septembre 2009, 243 épisodes de cas groupés, concernant environ 2400 personnes, avaient été confirmés et toutes les régions touchées.

Jusqu'à fin juillet, les réseaux de surveillance de la grippe en médecine de ville ne montraient pas de changements des indicateurs qui restaient à leur niveau de base. Puis, le nombre hebdomadaire de consultations pour grippe clinique enregistrés par le réseau Sentinelles a augmenté, tout en restant au-dessous du seuil épidémique. En même temps que SOS Médecins et Oscour®, le réseau Sentinelles enregistrait une augmentation des indicateurs d'activité grippale en septembre et son seuil épidémique était franchi en semaine 37/2009. A cette période, une circulation importante de rhinovirus a été mise en évidence en ville (prélèvements des médecins du Réseau des Grog) et à l'hôpital par le Centre national de référence Virus Influenzae-Sud (CNR Sud). La proportion de prélèvements positifs, réalisés chez le premier patient vu en consultation chaque semaine pour une infection respiratoire aiguë par les médecins du Réseau des Grog, disponible à compter de la semaine 37/2009, est restée inférieure à 5 % jusqu'en semaine 40/2009. Ce ratio a dépassé les 10 % pour la première fois en semaine 42/2009 puis a atteint 18 % la semaine suivante coïncidant avec une augmentation franche des autres indicateurs d'activité grippale, marquant ainsi très vraisemblablement le début de l'épidémie. Le pic épidémique a été franchi en semaine 49/2009. La proportion maximum de positivité des prélèvements pour la grippe (52 %) a été observée cette même semaine. Tous les indicateurs ont ensuite diminué. L'épidémie s'est achevée en semaine 52/2009 après une durée de 10 semaines à compter de la semaine 43/2009, même si le seuil épidémique du réseau Sentinelles a été dépassé pendant 16 semaines consécutives. Le réseau Sentinelles estime à 2,8 millions (intervalle de confiance 95 % : 2,1 - 3,4), le nombre cumulé de consultations pour syndrome grippal attribuables à la grippe A(H1N1)2009 au cours des semaines de dépassement du seuil épidémique. Le Réseau des Grog estime à 6,4 millions le nombre cumulé de consultations pour infections respiratoires aiguës attribuables à la grippe A(H1N1)2009 pendant la même période.

A partir de l'estimation du réseau Sentinelles, de la proportion de personnes grippées ayant recours aux soins en médecine de ville (données issues d'une enquête téléphonique en population générale réalisée par l'InVS, non publiées) et d'estimations de la proportion de patients infectés mais asymptomatiques (données préliminaires d'une étude de séroprévalence menée sur l'île de la Réunion, Copanflu, non publiée), l'InVS a estimé qu'entre 13 % et 24 % de la population de France métropolitaine aurait été touchée par le virus A(H1N1)2009.

Le 1er juillet 2009, l'InVS a mis en place une surveillance des cas de grippe, confirmés et probables, hospitalisés. Cette surveillance a été restreinte début novembre aux cas graves, à savoir aux cas admis en réanimation ou unités de soins intensifs ou décédés à l'hôpital dans un tableau de grippe. Les dynamiques de survenue des cas graves et des décès A(H1N1)2009 sont similaires à celle des consultations en médecine de ville avec un pic d'admissions hebdomadaires en semaine 48/2009. Au 20 avril 2010, 1334 cas graves avaient été signalés. Il n'était pas retrouvé de facteurs de risque connus pour 20 % des cas et les enfants représentaient 14 % des cas graves. L'analyse multivariée, comparant les cas non graves hospitalisés et les cas graves hospitalisés, a confirmé le rôle de l'âge (<1 an et ≥ 65 ans) et de la présence d'une comorbidité comme facteurs de risque de développer une forme sévère. L'âge, l'obésité et le traitement antiviral tardif étaient associés à un plus grand risque à la fois d'être admis en réanimation parmi les adultes hospitalisés et de décéder ou d'avoir besoin d'une ventilation parmi les adultes en réanimation.

La proportion d'hospitalisations, parmi les syndromes grippaux rapportés par le réseau Sentinelles, a été de 1 %, supérieure à ce qui est observé habituellement pour la grippe saisonnière (moyenne de 0,3 % sur les 10 précédentes épidémies). Comparé à l'hiver précédent, le nombre d'hospitalisations pour grippe après passage dans les services d'urgence (réseau Oscour®) a été multiplié, cet hiver, par un facteur 8. Le nombre de patients admis en services de réanimation pour grippe (données PMSI) est très supérieur à ce qui est observé habituellement lors des épidémies grippales saisonnières et ce quelles que soient les tranches d'âge.

Au 20 avril 2010, 312 décès liés à la grippe avaient été signalés dont 27 (9 %) survenus chez des enfants de moins de 15 ans et 49 (16 %) chez des patients n'ayant pas de facteur de risque connu. Il n'a pas été observé de surmortalité à partir des données de mortalité globale (toutes causes confondues).

L'épidémie s'est caractérisée par une circulation quasi exclusive de virus grippaux A(H1N1) 2009 tout au long de la saison. Au cours de la saison, les CNR ont identifié un nombre limité de mutations : onze virus résistants à l'oseltamivir et deux virus présentant la mutation D222G, mutation qui pourrait augmenter la capacité du virus à se multiplier au niveau pulmonaire.

Les territoires ultra-marins ont également été touchés avec un décalage dans le temps puisque le pic de l'épidémie est survenu en août pour l'île de la Réunion, en septembre en Guyane et Martinique et en octobre en Guadeloupe.

Un bilan plus détaillé de l'épidémie A(H1N1)2009 est disponible dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 29/06/2010¹.

Au total, l'épidémie A(H1N1)2009 en France a été plus précoce qu'habituellement et d'une ampleur comparable à celle des épidémies saisonnières. La gravité a été, par contre, différente avec des classes d'âge plus jeunes sévèrement touchées et un nombre d'admissions en réanimation bien supérieur à celui observé habituellement.

¹ BEH 2010 ; N° 24-25-26: 1-32. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/24_25_26/beh_24_25_26_2010.pdf

1.2 - Concernant la grippe à virus A(H5N1). Situation internationale

1.2.1 - Epizootie

De novembre 2003 au 1^{er} juillet 2010, 63 pays ou territoires (sauf Amériques), dont 15 pays de l'Union européenne, ont déclaré à l'Observatoire international des épizooties (OIE) des cas épizootiques par le virus de la grippe A(H5N1) hautement pathogène, dans la volaille d'élevage ou les oiseaux sauvages.

➤ **En 2009**

- neuf pays ont déclaré des épizooties parmi les volailles d'élevage et les oiseaux sauvages ou ont été déclarés enzootiques par l'OIE : Bangladesh, Cambodge, Chine -Tibet et Xinjiang, Egypte, Inde, Indonésie, Laos, Népal et Vietnam ;
- six pays ont déclaré uniquement des cas parmi les oiseaux sauvages : Chine - Qinghai et Hong Kong, Allemagne, Mongolie et la fédération de Russie (Moscou et République de Touva).

➤ **En 2010 (jusqu'au 1^{er} juillet)**

- douze pays ont déclaré des épizooties parmi les volailles d'élevage et les oiseaux sauvages : Bangladesh, Bhutan (pour la 1^{ère} fois), Cambodge, Egypte, Inde, Indonésie, Israël, Laos, Myanmar, Népal, Roumanie et Vietnam ;
- quatre pays ont déclaré uniquement des cas parmi les oiseaux sauvages : Bulgarie, Chine (Tibet et Hong Kong), Mongolie et Russie.

Beaucoup d'autres pays, notamment en Afrique subsaharienne, ont suspecté une transmission, mais manquent de système fiable de surveillance pour la confirmer.

Depuis 2003, des cas ont été également documentés de manière itérative chez les mammifères sauvages (félins et furets, etc.) ou domestiques (chats et chiens). Aucune transmission secondaire à l'homme n'a été décrite après des contacts avec des animaux autres que la volaille d'élevage ou les oiseaux sauvages.

1.2.2 - Epidémie humaine

Du 1^{er} novembre 2003 au 1^{er} juillet 2010, un total de 500 cas humains confirmés de la grippe A(H5N1) dont 296 décès (taux de létalité 59 %), ont été notifiés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par 15 pays (cf. figure 1).

- **Depuis début 2010**, 32 cas humains confirmés ont été notifiés par sept pays dont 14 décès (létalité : 44 %).
- **Durant la même période en 2009**, 41 cas humains confirmés dont 12 décès (létalité : 29 %) avaient été notifiés par la Chine, l'Egypte et le Vietnam. L'Indonésie a également rapporté 18 cas pendant cette période mais les données sur les dates de décès ne sont pas disponibles.
- **Au total en 2009**, 73 cas confirmés humains dont 32 décès (létalité : 44 %) ont été notifiés par ces quatre pays plus le Cambodge.
- **Cinq pays n'ont déclaré aucun nouveau cas depuis 2006** : Azerbaïdjan, Djibouti, Irak, Thaïlande et Turquie.
- **Trois pays n'ont déclaré aucun nouveau cas depuis 2007** : Laos, Myanmar et Pakistan.

Depuis novembre 2003, les cas humains semblent suivre une tendance globale à la baisse et se produire la plupart du temps pendant la période de novembre à avril. Ces variations sont attribuées aux conditions saisonnières d'élevage, phénomène également décrit pour les volailles. En Indonésie, cependant, les cas tendent à se produire tout au long de l'année.

Depuis 2003, la plupart (366/500) des cas humains se sont produits en Asie (notamment en Indonésie, en Chine et au Vietnam). L'Indonésie demeure le pays le plus affecté (33 % de cas et 46 % des décès mondiaux), avec 21 cas dont 19 décès en 2009 et 4 cas dont 3 décès au 1^{er} juillet 2010 (ces déclarations doivent être mises en perspective avec la reprise de la collaboration de l'Indonésie avec l'OMS).

Le nombre de cas a progressivement diminué en Asie alors qu'il augmentait dans le Proche-Orient (Azerbaïdjan, Égypte, Irak et Turquie). Entre novembre 2003 et décembre 2005, 100 % des cas notifiés sont survenus en Asie. En 2006 et 2007, la proportion annuelle des cas notifiés par les pays d'Asie est restée relativement stable : 63 % et 70 %, respectivement. Le pourcentage des cas mondiaux notifiés par l'Égypte a augmenté régulièrement, passant de 18 % des cas en 2008, à 53 % en 2009 et à 59 % en 2010 (cf. figure 1).

Les variations de l'hémagglutinine H5 ont déterminé une phylogénie en clades et sous-clades. Le clade 2.2.1 circule dans la volaille en Égypte, les clades 2.3.2 et 2.3.4 circulent en Asie. Il ne semble pas exister de différence dans la virulence ou la résistance à l'oseltamivir parmi ces clades. Les différences dans la létalité observée d'un pays à l'autre semblent être liées à la rapidité et au type de prise en charge.

1.2.3 - Cas groupés et transmission interhumaine

Depuis 2003, au moins 40 clusters impliquant un total de plus de 100 cas confirmés ont été recensés dans 12 pays : Azerbaïdjan, Cambodge, Chine, Égypte, Indonésie, Irak, Laos, Nigéria, Pakistan, Thaïlande, Turquie et Vietnam. Presque toujours la source suspectée ou documentée a été l'exposition à de la volaille malade ou morte. Dans au moins quatre cas, les investigations ont néanmoins suspecté une transmission interhumaine limitée (avec des contacts familiaux très étroits). A l'occasion de clusters particulièrement importants (Karo en Indonésie et Turquie orientale), l'hypothèse d'une susceptibilité génétique a été soulevée. Des cas de transmission nosocomiale de grippe A(H5N1) ont été décrits dans des hôpitaux de Hong Kong en 1997. Depuis 2003 et jusqu'au 1^{er} juillet 2010, aucune transmission nosocomiale confirmée n'a été documentée.

Au total,

- Quelques pays fortement affectés avant 2007 (Thaïlande, Turquie) semblent avoir contrôlé la situation et réduit le risque humain.
- Le nombre de cas humains est en tendance décroissante mais le virus de la grippe A(H5N1), continue à circuler parmi les volailles et particulièrement au Bangladesh, en Égypte et en Indonésie où les enzooties demeurent intenses.
- Le risque de pandémie dû à Influenza A(H5N1) reste toujours présent en raison des contacts entre les volailles ou les oiseaux et l'homme. Contrairement à la période de 2003 à 2004, ces contacts se produisent maintenant dans certains des secteurs urbains ou suburbains les plus peuplés dans le monde. Ceci augmente le risque de transmission mais sera aussi un défi pour les mesures habituelles de contrôle, difficiles à mettre en œuvre dans des milieux urbains à haute densité. Ces conditions pourraient aussi perturber la détection d'une pandémie naissante.
- Les cas humains continuent et continueront à se produire tant que les épizooties ne sont pas maîtrisées.

- La virulence du virus semble stable ; les délais et les conditions de prise en charge sont, pour l'instant, les principales hypothèses pour les différences de létalité.
- Les données disponibles, et notamment celles recueillies à l'occasion des clusters, n'ont mis en évidence aucun signe d'une capacité améliorée de transmission interhumaine.
- La situation mondiale globale de la grippe A(H5N1) ne s'est pas nettement améliorée depuis 2003.
- De nouvelles épizooties et de nouveaux cas humains sont régulièrement notifiés requérant le maintien proportionné des capacités de surveillance et de réponse.

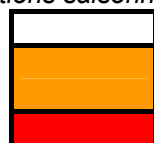
Tableau 1 - Cas humains par pays de 2003 à juillet 2010
et présence d'épizooties de 2003 à juillet 2010

Pays / année	2003-2005	2006	2007	2008	2009	2010*	Total
Azerbaïdjan	0	8	0	0	0	0	8
Bangladesh	0	0	0	1	0	0	1
Cambodge	4	2	1	1	1	1	10
Chine	9	13	5	4	7	1	39
Djibouti	0	1	0	0	0	0	1
Egypte	0	18	25	8	39	19	109
Indonésie	20	55	42	24	21	4	166
Iraq	0	3	0	0	0	0	3
République DP							
Lao	0	0	2	0	0	0	2
Myanmar	0	0	1	0	0	0	1
Nigéria	0	0	1	0	0	0	1
Pakistan	0	0	3	0	0	0	3
Thaïlande	22	3	0	0	0	0	25
Turquie	0	12	0	0	0	0	12
Viet Nam	93	0	8	6	5	7	119
Total	148	115	88	44	73	32	500

* Jusqu'au 1^{er} juillet 2010

**Avec des variations saisonnières et géographiques importantes

Légende:



Pas d'épizootie rapportée

Epizooties sporadiques ou saisonnières rapportées
parmi la volaille

Epizooties rapportées tout au long de l'année

Figure 1 - Distribution mensuelle des cas humains de grippe A(H5N1) dans le monde selon la date de début des signes et moyenne mobile sur deux mois. 2003 – 1^{er} juillet 2010

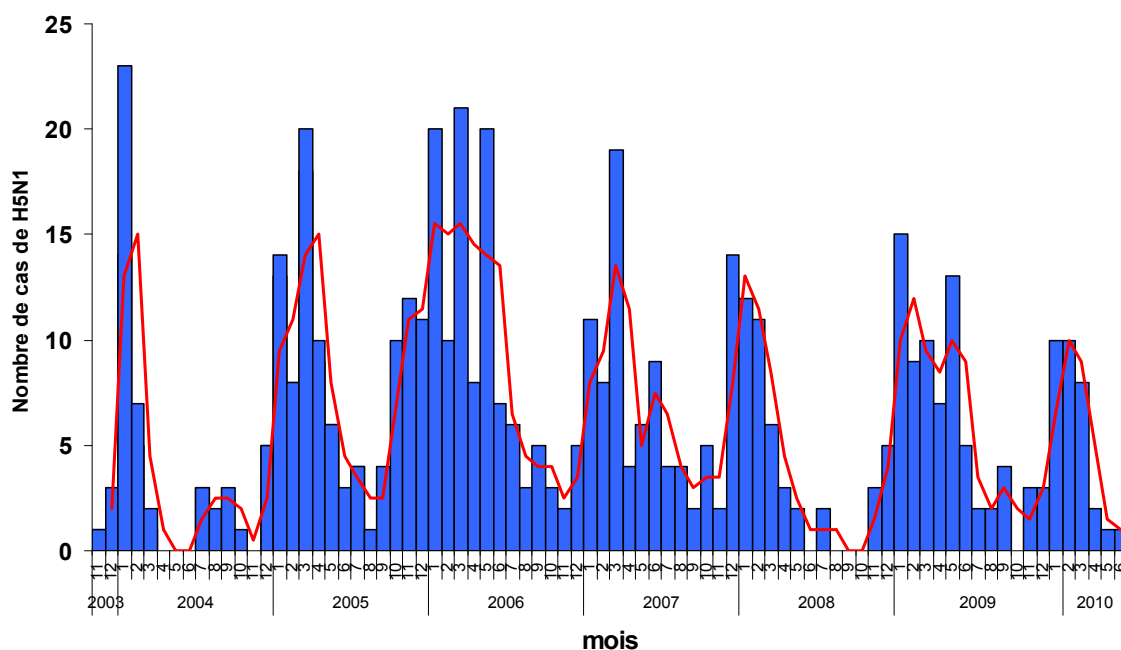


Figure 2 - Cas aviaires et humains d'infection par A(H5N1), 01/01 – 01/07/2010

Cas humains et foyers aviaires d'infection par A(H5N1) en 2010* dans les pays du Proche-Orient.

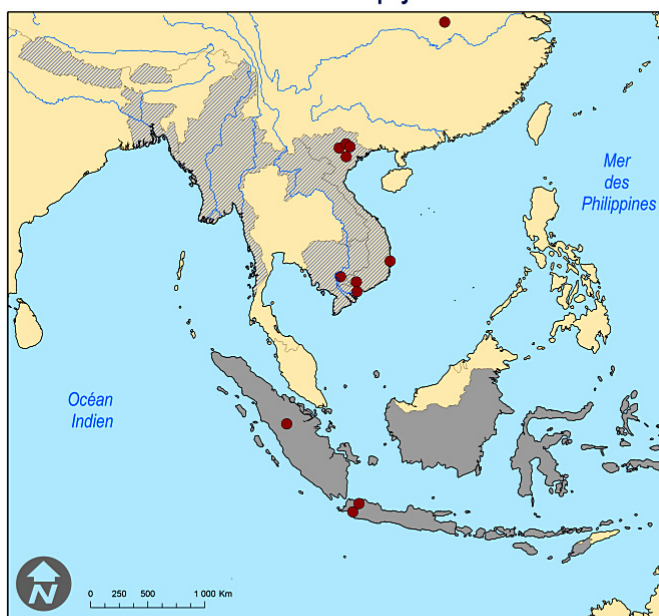


Légende cartes:

● 1 cas humain confirmés de grippe A(H5N1)

* Par date de début des signes chez les cas humains.

Cas humains et foyers aviaires d'infection par A(H5N1) en 2010* dans les pays d'Asie.



Foyers aviaires
 Pas de foyers rapportés
 Foyers sporadiques décrits (élevages)
 Enzootie

Données OMS / OIE / Fond de carte Esri / Carte DIT-InvS

2 - Virologie et résistance aux antiviraux

La prise en charge de la grippe, grippe pandémique ou grippe saisonnière, peut inclure l'utilisation d'antiviraux. Trois classes d'antiviraux ont été utilisées pour la prise en charge de formes cliniques simples ou graves de la grippe : les amantadanes (amantadine et rimantadine), la ribavirine et les inhibiteurs de la neuraminidase (zanamivir, oseltamivir et peramivir). Ce document devant faire des propositions pour la constitution possible d'un stock d'antiviraux stratégique pour faire face à une pandémie, traitera des produits actifs sur les virus de type A, seuls virus influenza responsables de pandémies grippales. La prise en charge thérapeutique peut inclure le traitement curatif des cas prouvés, comme le traitement prophylactique. A la lumière des connaissances accumulées sur la prise en charge des cas de grippe lors de la pandémie H1N1, il est nécessaire de faire une mise au point sur les stratégies thérapeutiques permettant d'augmenter le succès thérapeutique et de réduire le risque d'émergence de résistance.

La ribavirine, antiviral inhibiteur des polymérases virales qui n'a jamais fait la preuve d'une efficacité clinique au cours de traitement contre la grippe, ne sera pas traitée. Les deux classes d'antiviraux qui seront traités sont :

- les amantadanes, antiviraux « historiques » contre la grippe peu ou pas utilisés en Europe, mais abondamment utilisés en Amérique du Nord et en Asie. Une importante littérature se rapporte à l'utilisation de ces produits, montrant leur intérêt et leurs limites ;
- les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) utilisés depuis 1999, et dont le potentiel et les limites ont pu être au moins partiellement appréciés lors de la pandémie de 2009-2010. Dans cette classe d'antiviraux, les nouveaux produits en cours de développement ne seront pas traités.

2.1 - Les antiviraux contre la grippe et les mécanismes de résistance : Amantadanes (amantadine et rimantadine)

Ces produits, découverts au cours des années 1960, sont efficaces *a priori* sur tous les sous-types de virus influenza A. Les virus peuvent toutefois acquérir des mutations de résistance. Le mode d'action des amantadanes est identique pour les deux molécules. Elles bloquent la fonction pompe à proton de la protéine virale M2. Cette fonction pompe à protons est obtenue en constituant un tétramère de protéines M2 qui constitue alors un canal ionique traversant l'enveloppe du virus. Ce canal ionique assure le transport de protons (ions H^+) dans la particule virale, étape indispensable pour la décapsidation virale. En effet, après attachement du virus au récepteur cellulaire de la cellule infectée, le virus est internalisé dans une vacuole d'endocytose dont le contenu subit secondairement une acidification. Cette acidification entraîne un changement de conformation de l'hémagglutinine assurant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la vacuole, et permet aussi, via le canal ionique, une acidification de l'intérieur de la particule virale qui entraîne une dissociation des ribonucléoprotéines. Cette dissociation est indispensable pour que les ribonucléoprotéines virales soient libérées dans le cytoplasme cellulaire et puissent ensuite gagner le noyau où se déroulent la transcription et la réplication du génome viral. En bloquant la fonction pompe à protons de la protéine M2, les amantadanes empêchent la décapsidation.

L'acquisition de résistance se fait par l'introduction de mutations à certaines positions précises de la protéine M2 (mutations L26F, V27A, A30T, S31N et G34E de la protéine M2). Une seule mutation confère une résistance complète de la souche à ces produits, en sachant que ces mutations de résistance qui n'altèrent pas la fonction pompe à protons empêchent les amantadanes de se loger au contact de la protéine M2 et de bloquer la pompe à protons.

L'utilisation de ces produits en clinique humaine a permis de montrer que lors de leur utilisation en traitement curatif, des mutations de résistance apparaissent très rapidement. Ces mutations confèrent systématiquement une résistance complète aux deux molécules. Ces mutations n'altèrent pas la fonction du canal ionique et donc n'impactent pas sur la réplication, la transmission ou le potentiel de virulence des souches mutées ; la vitalité (*fitness*) du virus n'est pas modifiée. Ces résistances apparaissent rapidement et sont maintenues lors de la transmission interhumaine des virus. Une étude décrit qu'en cas d'utilisation, un individu a 30 % de chance de transmettre une souche résistante. Depuis 2002, la prévalence des virus humains A(H3N2) naturellement résistants aux adamantanes du fait de la présence de la mutation S31N a fortement augmenté initialement en Chine, et aujourd'hui tous les virus A(H3N2) sont naturellement résistants à cette classe d'antiviraux (Bright *et al.* 2005). Une prévalence élevée de virus naturellement résistants aux adamantanes a également été notée à partir de 2005 particulièrement en Asie parmi les virus humains H1N1 saisonniers notamment de clade 2C (Deyde *et al.* 2007). Il est également à noter que les virus pandémiques A(H1N1)2009 sont porteurs de la mutation S31N et donc naturellement résistants aux adamantanes (Garten *et al.* 2009). Par ailleurs, il a été remarqué que de nombreuses souches animales présentent une résistance « naturelle » aux adamantanes, probablement due à l'utilisation de ces produits en pratique vétérinaire ou humaine. Stratégiquement, ces produits ne sont pas à recommander pour la mise en place de traitements en monothérapie, leur place dans les associations d'antiviraux sera rediscutée plus loin.

2.2 - Inhibiteurs de la neuraminidase : zanamivir, oseltamivir, peramivir

Le développement des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) date du début des années 1970. En règle générale, les virus sauvages sont naturellement sensibles aux INA.

Lors du bourgeonnement du virus, les particules virales néoformées restent attachées à la surface des cellules par une liaison entre leurs hémagglutinines des particules virales néoformées et les acides sialiques des glycoprotéines de surface de la cellule. Selon ce même mécanisme les particules virales s'agrègent également entre elles. Cet attachement empêche la particule virale de se détacher de la cellule. En coupant la liaison entre l'acide sialique et l'antépénultième galactose des sites glycosylés des protéines cellulaires, la neuraminidase permet le détachement des particules virales. L'inhibition de l'activité sialidase des neuraminidases par les INA entraîne un blocage des particules virales néoformées à la surface des cellules infectées, réduisant leur transmission. Le mode d'action des différents INA est identique. Ils présentent tous une excellente affinité pour la poche catalytique de la neuraminidase des virus, et en se logeant dans cette poche, abolissent la fonction sialidase.

L'acquisition de résistance à ces produits est possible. Il existe différentes mutations de résistance, certaines mutations confèrent une résistance à toutes les molécules, d'autres sont spécifiques de certains INA. En fonction des mutations, il est possible de déterminer quels produits ont perdu leur efficacité et ceux qui la conservent.

Un nombre important de mutations de résistance a été décrit. Elles se classent en deux groupes de mutations (voir tableau 2) :

- les mutations du site catalytique (en rouge) qui entraînent une perte d'affinité pour l'ensemble des INA mais au détriment de la vitalité virale. Ces mutants qui sont d'emblée résistants à l'ensemble des INA ne sont généralement pas transmissibles ;
- les mutations de la structure de la neuraminidase (*framework* en anglais) qui permettent au virus de perdre l'affinité pour un ou plusieurs INA, tout en conservant une activité sialidase. Ces mutations sont celles qui sont le plus souvent rapportées dans la littérature. A la différence des mutations catalytiques, ces mutants sont transmissibles.

L'expérience de l'utilisation des INA et de la surveillance de l'apparition de résistances montre qu'il existe naturellement moins de 1 % de souches sauvages qui présentent une résistance. Ce pourcentage augmente lorsqu'on fait la recherche de mutations sur les virus récoltés chez des patients qui ont subi un traitement. De même, ce pourcentage augmente significativement en cas de traitement mal conduit (dose ou durée insuffisante), en cas de traitement prophylactique (demi-dose) mis en place chez une personne en phase d'incubation de la maladie et lors de traitements bien conduits chez des immunodéprimés (Ferraris 2010, Kiso 2010). Pour l'immense majorité de ces cas, il s'agissait de mutations de structure. Dans certains cas, une transmission interhumaine a pu être documentée, confirmant que ces souches résistantes étaient potentiellement transmissibles. Par ailleurs, il n'a pas été noté de modification de virulence entre les souches sensibles et les souches résistantes.

Tableau 2 - Liste de mutations associées à la résistance

Acides aminés (numérotation N2)	
Mutations catalytiques	Mutations structure
R118	E119
D151	R156
R152	W178
R224	S179
E276	D/N198
R292	I222
R371	E227
Y406	H274
	E277

En 2007, il a été observé des virus H1N1 de la grippe saisonnière présentant une mutation « spontanée » H275Y (H274 en numérotation N2) de type structure associée à la résistance à l'oseltamivir. Les virus résistants étaient parfaitement transmissibles et ont progressivement remplacé les virus sensibles (Meijer 2007). En janvier 2009, 100 % des virus A/Brisbane-like (H1N1) portaient la mutation H275Y. Ce mutant est apparu et s'est développé en dehors de toute pression de sélection antivirale, probablement par le jeu d'équilibre de mutations spontanées au sein de la molécule neuraminidase (Rameix-Welti *et al* 2008 ; Rameix-Welti *et al* 2011 ; Bloom, Science 2010). Cet événement inattendu a permis de mieux comprendre les différences entre les modes d'action des INA (Oseltamivir et Zanamivir) en fonction des cibles (neuraminidases de type N1 et de type N2) (Russell 2006). Cette apparition d'un mutant H275Y chez un virus de sous-type N1 a montré qu'il était possible pour un tel virus d'acquérir de façon stable une mutation conférant une résistance élevée à l'oseltamivir et au peramivir, tout en restant sensible au Zanamivir et en conservant une excellente vitalité.

Cette mutation H275Y est celle qui est le plus souvent observée au cours du suivi virologique de patients traités par l'Oseltamivir (Gubareva 2001). Lors de la pandémie et de l'utilisation des INA, cette fréquence élevée au cours de traitement a été confirmée, notamment chez les immunodéprimés (Graitcer 2011). Toutefois, il n'a pas été observé de diffusion d'une souche résistante, même si de rares cas de transmission ont été rapportés (Chen 2011). Dans trois cas d'infection par le virus pandémique H1N12009 dont un cas en France, chez des sujets immunodéprimés traités par oseltamivir puis zanamivir la présence d'une mutation I223R conférant une sensibilité diminuée à la fois à l'oseltamivir et au zanamivir a été rapportée (van der Vries *et al* 2010, Nguyen *et al* 2010, Rousset *et al.* 2007). Associée à la mutation H275 Y la mutation I223R potentialise la résistance aux deux INA (Le Goff *et al* soumis).

Pour les virus H5N1, des variations de la sensibilité à l'oseltamivir ont été observées, les virus de clade 1 de 2004 étant plus sensibles alors que les virus de 2005 et des virus de clade 2 présentent une sensibilité réduite (Rameix-Welti 2006 ; McKimm-Breschkin *et al* 2007). De plus, une résistance à l'oseltamivir en absence de traitement a été associée à la présence de la mutation N295S (N294S numérotation N2) pour des virus H5N1 isolés de cas humains en Egypte (Earhart 2009).

2.3 - Combinaison d'antiviraux

Chez les virus à fort potentiel de mutation (virus à ARN comme le VIH par exemple), la prévention de l'apparition de résistance aux antiviraux se fait essentiellement par l'association de molécules de classes identiques ou différentes. Afin de tester cette stratégie pour les antiviraux contre la grippe, plusieurs essais ont été conduits. L'essai BIVIR (Duval 2010) conduit en 2008-2009 comparait une bithérapie par oseltamivir + zanamivir à chacune des monothérapies associée à un placebo. L'analyse chez les patients infectés par un virus grippal saisonnier H3N2 a montré que l'efficacité virologique et clinique de la bithérapie était inférieure de celle de l'oseltamivir + placebo. En revanche l'efficacité virologique de la bithérapie était meilleure que celle du zanamivir + placebo sans différence au niveau de l'efficacité clinique. Au cours de la première vague pandémique, un essai similaire a été conduit par les CNR. Il s'agissait de comparer l'évolution des charges virales intranasales chez des patients présentant une grippe confirmée non compliquée. Les trois bras comparés étaient oseltamivir vs oseltamivir plus amantadine vs oseltamivir plus zanamivir. Avec un effectif réduit et un suivi quotidien de la charge virale, il n'a pas été observé de différence entre les trois bras (données CNR non publiées). La lecture des résultats de ces essais est compliquée par le fait que certains ont été réalisés chez des patients infectés par des virus de sous-type N2 et d'autre avec les virus de sous-type N1. Les résultats ne sont pas nécessairement transposables d'un sous-type à l'autre. Sur la base des données publiées, il n'existe pas d'argument suffisant pour recommander l'association d'antiviraux de classe identique ou de classes différentes, même si une telle association présente un intérêt théorique pour limiter l'apparition de résistances notamment chez les immunodéprimés qui peuvent avoir une excrétion virale prolongée. L'association de deux INA peut avoir un intérêt chez ces patients, à la condition que les virus soient sensibles aux deux molécules associées.

2.4 - Autres antiviraux à venir

Une recherche importante se fait au niveau académique pour la mise en évidence de nouveaux produits à activité antivirale. Une synthèse sur les différents produits en développement a été récemment publiée (Boltz 2010). Ainsi, il est actuellement testé plusieurs classes d'antiviraux. Les inhibiteurs de la neuraminidase administrés par voie injectable (zanamivir et peramivir) et un inhibiteur de la neuraminidase de longue durée (laninamivir) administré en dose unique, sont en essai de phase III. Des inhibiteurs de la polymérase (T-705 ou favipiravir) sont également en phase III. En parallèle, d'autres produits sont à des stades plus précoces de développement comme (i) des molécules ciblant l'hémagglutinine (cyanovirin-N, nitazoxamide), (ii) un inhibiteur de la fusion de l'hémagglutinine (TBHQ), et (iii) une sialidase dégradant les acides sialiques présents à la surface de l'épithélium respiratoire (DAS181). L'intérêt de ces produits n'est pas encore confirmé. D'autres produits et approches expérimentales sont également suivis avec notamment les thiazolides qui bloquent la maturation des glycoprotéines dans le golgi ou les poly/oligosaccharides (carrageenan) qui se fixent sur les glycoprotéines de surface des virions en inhibant leur attachement aux acides sialiques (Leibbandt 2010). Bien que ces molécules soient à un stade très préliminaire de développement, il est important d'en assurer le suivi afin de voir si elles peuvent être utiles pour éventuellement diversifier le stock stratégique d'antiviraux.

Références

- Bloom JD, Gong LI, Baltimore D. Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. *Science*. 2010 Jun 4;328(5983):1272-5.
- Boltz DA, Aldridge JR Jr, Webster RG, Govorkova EA. Drugs in development for influenza. *Drugs*. 2010; 70: 1349-62.
- Bright et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366(9492): 1175.
- Chen LF, Dailey NJ, Rao AK, Fleischauer AT, Greenwald I, Deyde VM, et al. Cluster of Oseltamivir-Resistant 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infections on a Hospital Ward among Immunocompromised Patients--North Carolina, 2009. *J Infect Dis*. 2011 Mar;203(6):838-46.
- Deyde *et al*. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis*. 2007 ;196(2) : 249-57. Epub 2007 Jun 7.
- Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, Tibi A, Enouf V, Charlois-Ou C, Vincent C, Andreoletti L, Tubach F, Lina B, Mentré F, Leport C; Bivir Study Group. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2010 Nov 2; 7(11):e1000362.
- Earhart KC *et al*. Oseltamivir resistance mutation N294S in human influenza A(H5N1) virus in Egypt. *J Infect Public Health* 2009; 2(2): 74-80. Epub 2009 May 27.
- Ferraris O, Escuret V, Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Morfin F. Role of neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza A virus infections]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Apr; 58(2): e69-78. Epub 2010 Mar 19.
- Garten *et al*. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325(5937): 197-201. Epub 2009 may 22.
- Graitcer SB, Gubareva L, Kamimoto L, Doshi S, Vandermeer M, Louie J, *et al*. Characteristics of Patients with Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009, United States. *Emerg Infect Dis*. 2011 Feb;17(2):255-7.
- Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y, Hayden FG. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis*. 2001 Feb 15;183(4): 523-31
- Kiso M, Shinya K, Shimojima M, Takano R, Takahashi K, Katsura H, Kakugawa S, Le MT, Yamashita M, Furuta Y, Ozawa M, Kawaoka Y. Characterization of oseltamivir-resistant 2009 H1N1 pandemic influenza A viruses. *PLoS Pathog*. 2010 Aug 26; 6(8).
- Leibbrandt A, Meier C, König-Schuster M, Weinmüllner R, Kalthoff D, Pflugfelder B, Graf P, Frank-Gehrke B, Beer M, Fazekas T, Unger H, Prieschl-Grassauer E, Grassauer A. Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection. *PLoS One*. 2010 Dec 14;5(12):e14320.
- McKimm-Breschkin JL, Selleck PW, Usman TB, Johnson MA. Reduced sensitivity of influenza A (H5N1) to oseltamivir. *Emerg Infect Dis*. 2007 Sep;13(9):1354-7.
- Meijer A, Lackenby A, Hay A, Zambon M. Influenza antiviral susceptibility monitoring activities in relation to national antiviral stockpiles in Europe during the winter 2006/2007 season. *Euro Surveill*. 2007 Apr;12(4):E3-4.
- Nguyen HT, Fry AM, Loveless PA, Klimov AI, Gubareva LV (2010) Recovery of a multidrug-resistant strain of pandemic influenza A 2009 (H1N1) virus carrying a dual H275Y/I223R mutation from a child after prolonged treatment with oseltamivir. *Clin Infect Dis* 51: 983-984.

- Rameix-Welti MA, Agou F, Buchy P, Mardy S, Aubin JT, Véron M, van der Werf S, Naffakh N. Natural variation can significantly alter the sensitivity of influenza A (H5N1) viruses to oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Nov;50(11):3809-15. Epub 2006 Aug 28.
- Rameix-Welti MA, Enouf V, Cuvelier F, Jeannin P, van der Werf S. Enzymatic properties of the neuraminidase of seasonal H1N1 influenza viruses provide insights for the emergence of natural resistance to oseltamivir. *PLoS Pathog*. 2008 Jul 25; 4(7): e1000103.
- Rameix-Welti MA, Munier S, Le Gal S, Cuvelier F, Agou F, Enouf V, Naffakh N, van der Werf S. Neuraminidase of 2007–2008 influenza A(H1N1) viruses shows increased affinity for sialic acids due to the D344N substitution. *Antiviral Therapy* 2011; 16: in press (doi: 10.3851/IMPxxxx).
- Rousset *et al*. Abstract P198 Options for the Control of influenza VII, 2007.
- Russell RJ, Haire LF, Stevens DJ, Collins PJ, Lin YP, Blackburn GM, et al. The structure of H5N1 avian influenza neuraminidase suggests new opportunities for drug design. *Nature*. 2006 Sep 7;443(7107):45-9.
- van der Vries E, Stelma FF, Boucher CA. Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2010; 363: 1381-82.

3 - Actualisation des connaissances sur les inhibiteurs de la neuraminidase dans la grippe saisonnière

3.1 - Traitement précoce et réduction de transmission dans la grippe saisonnière

L'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase (INA), prescrits en traitement curatif dans les 48 heures de l'apparition de symptômes en termes de réduction de la transmission de la grippe aux sujets contacts du malade traité, est la mieux évaluée par l'analyse des essais réalisés dans les foyers où sujets index et/ou sujets contacts peuvent recevoir un traitement ou une prophylaxie. Deux essais ont été conduits dans la grippe saisonnière, qui comportaient des schémas expérimentaux différents (tableau 3).

Tableau 3 – Synthèse de l'efficacité des INA en traitement curatif pour la réduction de la transmission dans la grippe saisonnière

	INA à l'essai	Index traités	Prophylaxie contacts	Efficacité sur les infections confirmées avec symptômes	Efficacité sur les infections confirmées avec ou sans symptômes
Hayden 2000	zanamivir	Oui vs placebo	Oui vs placebo	2 % (-141, 60)	16 % (-62, -57)
Hayden 2004	oseltamivir	Oui tous	Oui vs traitement aux premiers symptômes	81 % (45-93)	16 % (-33, 46)

Dans ces essais, l'efficacité préventive chez les contacts peut être décomposée en réduction de la susceptibilité individuelle par la prise de l'inhibiteur en prophylaxie ET en réduction de la capacité du sujet index traité à transmettre l'infection (Halloran 2007). L'analyse de ces études ne montre pas d'efficacité du zanamivir en matière de réduction de la transmissibilité, et un résultat dépendant du critère de jugement pour oseltamivir, la discordance s'expliquant par le faible nombre de formes symptomatiques parmi les infections documentées (4/28). Une étude observationnelle plus récente compare la durée d'excrétion virale chez des receveurs d'Oseltamivir à celle de sujets ne recevant pas d'antiviral, et ne met pas en évidence de différence significative entre ces groupes. En revanche, une tendance non significative de réduction de la transmission apparaissait dans une analyse secondaire en fonction du délai entre les premiers symptômes du cas index et la première prise d'antiviral (Ng 2010).

En conclusion, il n'y a pas d'arguments factuels démontrant l'efficacité en matière de réduction de la transmission d'un traitement chez le sujet index. Ce résultat est d'ailleurs évoqué dans la ré-analyse récente des essais sur les antiviraux, effectuée par la *Cochrane Collaboration* sur l'efficacité des antiviraux (Jefferson 2009). Pour être efficace en matière de réduction de la transmission - comme pour être efficace en traitement curatif - le délai entre premiers symptômes et première prise de traitement doit être le plus réduit possible.

3.2 - Efficacité des traitements antiviraux : traitement prophylactique et traitement « préemptif »

Le traitement prophylactique (demi-dose du traitement curatif pendant 10 jours) est préconisé dans certaines circonstances. En cas d'épidémie de grippe saisonnière dans une institution pour personnes âgées (Ehpad), le traitement prophylactique est rapidement instauré afin de bloquer la diffusion de l'épidémie et de protéger les patients fragiles. Cette stratégie, lorsqu'elle est bien conduite, est très efficace (InVS 2007).

Au cours de la pandémie H1N1 de 2009, des cas d'infection au cours du traitement prophylactique ont été observés lors de l'utilisation d'un traitement prophylactique élargi pour prévenir des cas de transmission intrafamiliale à des personnes fragiles (MMWR).

Ces cas reflètent le plus souvent un échec de la prévention, qui survient rarement (3.7 % ; Komiya 2010), avec des différences importantes selon la tranche d'âge (van Boven 2010). Toutefois, dans certaines circonstances, ces échecs étaient liés à des expositions prolongées (2 jours) avant le début de la mise en place de la prévention. Chez ces patients, il est possible que l'infection ait débuté alors qu'ils étaient traités à dose prophylactique. Ces deux types d'échecs posent aussi le problème de placer le patient face à un risque élevé de voir apparaître une sous-population résistante du fait de la pression de sélection induite par un traitement à dose inadaptée. Cette situation, bien qu'exceptionnelle, a été observée (Komiya 2010) et doit se lire à la lumière de la possibilité d'émergence de virus résistants chez des individus dont le traitement n'est pas optimal du fait d'un sous-dosage ou d'une utilisation dans une population à risque de favoriser cette émergence comme les enfants ou les immunodéprimés (Kiso 2004 ; Longtin 2011). De plus, l'expérience de l'émergence et de la diffusion de la souche historique A/Brisbane/2007 (H1N1) résistante à l'oseltamivir, montre que ce risque ne doit pas être négligé (Meijer 2009).

Sachant que ces traitements prophylactiques peuvent avoir un intérêt pour des groupes de patients à risque et que le risque d'échec des traitements demi-dose est non négligeable même s'il est faible, il est souhaitable d'adapter ces traitements prophylactiques pour conserver la stratégie de prévention chez ces sujets fragiles, mais en diminuant le risque de faire émerger les résistances. Pour cela, il faut augmenter les doses du traitement prophylactique, à hauteur d'un traitement normal. C'est le principe du traitement dit « préemptif ». La logique qui sous-tend cette stratégie préventive est que chez un patient qui présente un risque très élevé de faire une infection qui peut être prévenue par un traitement antiviral, il faut faire d'emblée une prise en charge prophylactique en utilisant des doses thérapeutiques afin de prévenir l'infection tout en réduisant significativement le risque d'apparition possible de souches résistances chez ces patients. Ce type de stratégie est utilisé couramment pour la prévention des infections virales opportunistes chez les patients transplantés.

3.3 - Efficacité des traitements antiviraux pour la prévention des complications de la grippe - Actualisation

A la suite de l'émergence du virus A(H1N1)2009, la collaboration Cochrane spécialisée dans les revues systématiques, a publié dans le *British Medical Journal* plusieurs articles questionnant les niveaux de preuve de l'efficacité de l'oseltamivir pour la prévention des complications de la grippe (Jefferson 2009 ; Doshi 2009 ; Freemantle 2009.).

Parmi les facteurs qui étaient pointés :

- tous les résultats sur l'efficacité en matière de prévention des complications provenaient d'une unique revue systématique (Kaiser 2003) faisant la synthèse de dix études de la firme dont deux seulement avaient été publiées dans des journaux à comité de lecture. Pour les huit autres études, les données ne purent être ni accessibles ni vérifiables et n'étaient pas disponibles auprès des investigateurs principaux ; la firme contactée refusait de les transmettre ;

- dans les essais utilisés dans la méta-analyse de Kaiser, la proportion de patients positifs au virus grippal parmi les sujets inclus présentant un syndrome grippal atteignait 68 % de l'ensemble des patients. Cette valeur très élevée permettait une différence significative « en intention de traiter » de la survenue de complications (c'est-à-dire en considérant tous les patients traités qu'ils soient ou non positifs à un virus grippal - l'intention de traiter est la méthode de référence dans l'analyse des données d'un essai d'efficacité). Or, les auteurs rapportent que la proportion habituelle de patients présentant un syndrome grippal positif à un virus de grippe atteint 25 à 35 % au moment de la circulation épidémique de la grippe, et est d'environ 15 % sur l'ensemble de la saison hivernale. Une telle différence dans la proportion de positifs ne s'explique pas autrement que par un processus de "pré-sélection" des sujets dans ces essais, qui ne correspond donc pas à une implémentation de la stratégie d'utilisation des antiviraux dans la vie réelle. Par ailleurs, supposer que 30 % des sujets présentant un syndrome grippal sont confirmés virologiquement réduirait substantiellement l'efficacité des antiviraux en intention de traiter puisque on ne peut pas attendre des antiviraux spécifiques de la grippe qu'ils soient efficaces sur d'autres pathogènes respiratoires ;
- enfin, les auteurs mettent en avant l'absence d'essai en « face à face » contre d'autres stratégies de prise en charge thérapeutique, symptomatique, par les anti-inflammatoires ou antipyrétiques. Ils insistent sur l'absence d'évaluation de la balance bénéfice-risque des inhibiteurs de neuraminidase en comparaison de ces stratégies ;
- la conclusion de la Cochrane était que l'absence de données de qualité accessibles remettait en question les résultats précédemment publiés sur l'efficacité de l'oseltamivir pour la prévention des complications de la grippe. Il n'était pas conclu à l'inefficacité mais bien à l'insuffisance du niveau de preuve sur l'efficacité, et les auteurs appelaient à la réalisation d'essais thérapeutiques randomisés sur cette thématique pour lever ces incertitudes.

Références

- Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Lau LL, So HC, Fung RO, Ma ES, Kwong AS, Chan CW, Tsui WW, et al: Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010, 362:2175-2184.
- Doshi P. Neuraminidase inhibitors--the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009; 339: n5164.
- Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults? *BMJ* 2009; 339:b5148.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, Sharp SJ, Ossi MJ: Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343:1282-1289.
- Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P, Carr J: Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004, 189:440-449.
- Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM, Jr., Monto AS: Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: observations from household-based trials. *Am J Epidemiol* 2007, 165:212-221.
- InVS. Les infections respiratoires aiguës en établissement d'hébergement pour personne âgées. 2007, 1-4.
Disponible sur
http://www.invs.sante.fr/publications/2007/grippe_maison_retraite_plaquette/PLAQ_SCI_Grippe_Web.pdf (consulté le 24 février 2011).

- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009, 339:b5106.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 28; 163(14):1667-72.
- 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 Aug 28-Sep 3;364(9436):759-65.
- Komiya N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Yasui Y, Taniguchi K, Okabe N. Household transmission of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in Osaka, Japan in May 2009. *J Infect*. 2010; 61: 284-8.
- Longtin J, Patel S, Eshaghi A, Lombos E, Higgins R, Alexander D, Olsha R, Doyle J, Tran D, Sarabia A, Lee C, Bastien N, Li Y, Low D, Boivin G, Gubbay J. Neuraminidase-inhibitor resistance testing for pandemic influenza A (H1N1) 2009 in Ontario, Canada. *J Clin Virol*. 2011; 50: 257-61.
- Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, Opp M, Paget J, van-de-Kasstele J, Hay A, Zambon M; European Influenza Surveillance Scheme. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(4): 552-60.
Disponibile sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671453/?tool=pubmed> (consulté le 24 février 2011).
- Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, Uyeki TM, Houck PM, Malik Peiris JS, Leung GM: Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis* 2010, 50:707-714.
- van Boven M, Donker T, van der Lubben M, van Gageldonk-Lafeber RB, te Beest DE, Koopmans M, Meijer A, Timen A, Swaan C, Dalhuijsen A, Hahné S, van den Hoek A, Teunis P, van der Sande MA, Wallinga J. Transmission of novel influenza A(H1N1) in households with post-exposure antiviral prophylaxis. *PLoS One*. 2010 Jul 7;5(7):e11442.

4 - Utilisation et efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) dans le traitement et la prophylaxie de la grippe A(H1N1)2009

La pandémie a donné lieu à de très nombreuses publications, principalement consacrées aux descriptions cliniques, aspects épidémiologiques, formes sévères, facteurs de risque, à la vaccination, aux terrains particuliers comme la grossesse ou les immunodéprimés, mais finalement peu de données sont disponibles sur l'évaluation de l'utilisation des antiviraux spécifiques de la grippe. Cette synthèse porte sur l'expérience acquise au travers de la récente pandémie sur l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase (INA).

4.1 - Les inhibiteurs de la neuraminidase ont-ils été cliniquement efficaces, dans le traitement de la grippe pandémique A(H1N1)2009 dans la population générale ?

Faute d'étude prospective multicentrique ou de cohorte méthodologiquement solide, les arguments en faveur de l'efficacité des INA sont pour la plupart indirects.

L'expérience mexicaine rapportée par Dominguez-Cherit (2009) dans une étude observationnelle porte sur 58 patients sévèrement atteints, hospitalisés en réanimation (APACHE II : $20,1 \pm 11,9$, SOFA : $9,0 \pm 4,3$, 50 patients sous ventilation mécanique pour SDAR ou hypoxémie réfractaire). Le délai médian d'admission en réanimation était court (un jour) alors que le début des symptômes remontait à six jours (médiane). Le traitement anti-infectieux comportait les INA pour 45 patients (oseltamivir : 44, zanamivir : 7) et des adamantanes (amantadine : 8, rimantadine : 9). La mortalité à 60 jours était de 41,4 %, associée significativement à l'état de gravité initiale apprécié sur les scores APACHE II et SOFA, la pression artérielle moyenne, le rapport PaO₂/FiO₂, et les CPK. Après exclusion des décès précoces (survenus dans les 72 heures après le début des symptômes), les patients qui ont survécu avaient significativement été traités par INA (odd ratio, 8.5 ; 95 % CI, 1,2 – 62,8 ; P = 0.04).

La revue des 99 premiers cas de grippe A(H1N1)2009 confirmés par RT-PCR et hospitalisés à New York City (du 25 avril au 24 mai 2009) a été analysée par les CDC. Vingt-quatre patients étaient hospitalisés en réanimation, 7 étaient sous ventilation mécanique. Quatre patients sont décédés (4 %). Soixante-seize patients étaient traités par oseltamivir. Le traitement par oseltamivir, administré dans les deux jours après le début des symptômes réduisait de manière significative la durée médiane d'hospitalisation des patients (2 jours *versus* 3 jours, p = 0.03). Cette information importante a immédiatement été prise en compte pour les mesures de contrôle de l'épidémie à NYC (Slopen 2010).

Les 47 premiers cas mortels de grippe A(H1N1)2009 confirmés par RT-PCR et colligés du 24 avril au 1^{er} juillet 2009 par le département de la santé et d'hygiène mentale de New York, ont été analysés et comparés à des patients infectés survivants dans la même période par Lee (2010). Trente-deux patients décédés avaient été traités par oseltamivir 75 mg bid (sauf pour deux patients). Les délais d'hospitalisation et de mise sous oseltamivir étaient significativement plus longs chez les patients décédés en comparaison aux survivants, soit 3 jours vs 2 jours, P < 0.05, et 6,5 jours vs 3 jours, P < 0,01 respectivement. La proportion de patients traités par oseltamivir dans un délai de deux jours par rapport au début des symptômes ou par rapport à l'hospitalisation était plus faible chez les patients décédés que chez les survivants soit 15 % vs 49 %, P < 0,01 et 61 % vs 96 %, P < 0,01 respectivement.

Une expérience plus large aux États-Unis d'Amérique (du 1^{er} mai au 9 juin 2009) a été rapportée par Jain (2009) à propos de 272 patients hospitalisés, pour 24 heures au moins, pour grippe A(H1N1)2009 virologiquement documentée (RT PCR en temps réel), dont 67 (25 %) étaient admis en réanimation et parmi lesquels 78 % sont décédés. Deux cents (75 %) des patients ont été traités par INA, 188 par oseltamivir (dont 13 plus amantadine et 14 plus rimantadine), 19 par zanamivir.

Quatre-vingt-dix pour cent (90 %) des 19 patients décédés avaient été traités par INA mais avec un délai médian de mise sous traitement de 8 jours. Aucun des patients décédés n'avait reçu d'INA dans les 48 heures suivant le début des signes cliniques. Le délai de mise sous INA était plus long pour les patients admis en réanimation et les patients décédés en comparaison aux patients non admis en réanimation. L'analyse multivariée a identifié comme seul facteur associé à une évolution favorable la mise sous INA dans un délai inférieur ou égal à deux jours après le début des symptômes. Ces résultats suggèrent un bénéfice au traitement par INA, en particulier institué précocement.

A Taïwan, les premiers cas d'infections documentées par RT-PCR à virus A(H1N1)2009 du 2 juillet au 29 août 2009 en insuffisance respiratoire et/ou en ventilation mécanique, ont rétrospectivement été analysés par Chien (2010). Quatre-vingt-seize patients (96) avaient une pneumonie et 23 % avaient une insuffisance respiratoire. Les patients ayant présenté une insuffisance respiratoire avaient un délai de mise sous traitement par oseltamivir (75 mg bid) significativement supérieur à celui des patients n'ayant pas présenté d'insuffisance respiratoire soit 6 (2-9) jours vs 3 (0-21) jours, $P = 0.001$. Trois patients ont été traités par 150 mg bid d'oseltamivir, mais le faible effectif ne permet pas d'évaluer l'impact de cette posologie.

L'étude cas contrôle réalisé au Manitoba du 2 avril au 5 septembre 2009 concerne 795 cas de grippe A(H1N1)2009 confirmée par RT-PCR (6). Les délais médians de mise sous traitement par INA par rapport au début des symptômes étaient de deux jours (interquartile range, IQR 1–3) pour les cas ambulatoires, quatre jours (IQR 2–6) pour les patients hospitalisés et six jours (IQR 4–9) pour les patients admis en réanimation ($p < 0,001$). Un traitement antiviral fut prescrit chez 173 (34 %) des 511 patients ambulatoires, et 83 (54 %) des 154 patients hospitalisés, et chez 42 (95 %) des 44 patients admis en réanimation ($p < 0,001$). Oseltamivir fut utilisée chez 274 (97 %) des 282 patients pour lesquels l'information est connue. Dans la comparaison des cas hospitalisés en réanimation vs cas ambulatoires, et en analyse multivariée, le délai de mise sous traitement antiviral est l'un des trois facteurs analyse multivariée, c'est un des deux facteurs significativement associé au risque d'hospitalisation (OR 3,61, IC 95 % 1,79–7,28). Dans la comparaison des cas hospitalisés en réanimation vs les autres cas hospitalisés, un délai de mise sous traitement par rapport au début des symptômes est significativement corrélé à l'admission en réanimation (OR 3,59, IC 95 % 1,32–9,80). Un résultat similaire est obtenu quand le délai de traitement est analysé comme une variable continue (OR 1,33, IC 95 % 1,18–1,56, pour chaque jour additionnel). Cependant, dans l'analyse multivariée globale, ce délai n'atteint pas le niveau statistique de significativité (OR 2,44, IC95 % 0,79–7,50).

L'expérience chilienne rapportée par Torres est intéressante ; le traitement antiviral précoce a été très largement utilisé, soit chez 99,7 % (10 048/10 015) des cas de grippe A(H1N1)2009 rapportés. Les auteurs expliquent par cette politique de santé agressive le faible nombre de cas hospitalisés (98 % de traitement en ambulatoire), le faible nombre admis en réanimation (11 sur 198 patients hospitalisés) et l'absence de décès (Torres 2010).

En France, au 16 décembre 2009, 513 cas non graves et 724 cas graves, tous hospitalisés, étaient signalés à l'InVS ; le risque de forme grave ou de décès de la grippe a été évalué en fonction de la prise ou non d'antiviraux dans les 48 heures après le début des signes cliniques. L'analyse indique qu'en comparaison des formes non graves, les patients atteints de formes graves et les patients décédés avaient moins souvent bénéficiés d'un traitement par oseltamivir commencé dans les 48 heures après le début des signes. Cette association entre gravité et traitement précoce par l'oseltamivir est observée pour les patients ayant des facteurs de risque comme pour ceux n'en ayant pas (InVS 2009).

4.2 - Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) ont-ils été cliniquement efficaces dans le traitement de la grippe pandémique A(H1N1)2009 au cours de la grossesse ?

La grossesse est historiquement un facteur de risque d'hospitalisation, de morbidité et de mortalité pour les gripes saisonnières et pandémiques (Dubar 2010 ; Dodds 2007 ; Neuzil 1998). L'utilisation d'inhibiteurs de la neuraminidase est possible en cas de grossesse sous réserve d'une évaluation favorable de la balance bénéfice/risque.

Une première étude observationnelle a été réalisée chez 18 femmes enceintes hospitalisées pour grippe A(H1N1)2009 documentée (dont trois en réanimation). Toutes furent traitées par oseltamivir 75 mg bid débuté le jour de l'admission. Il y eut six accouchements prématurés, quatre césariennes, deux morts fœtales, aucun décès chez les mères (Miller 2010).

Louie (2010) a rapporté une série de 239 femmes, enceintes, en post-partum, ou non enceinte mais en âge de procréer (15-44 ans), hospitalisées pour grippe documentée (probable : RT-PCR positive pour la grippe A sans sous-type, et confirmée : RT-PCR positive pour A(H1N1)2009) du 23 avril au 11 août 2009 en Californie (USA). Quarante-vingt un pour cent d'entre elles furent traitées par oseltamivir (71/88 enceintes, 97/120 non enceintes), mais ce traitement ne fut précocement administré que pour 50 % (30/60) des femmes enceintes et 34 % (28/82) des femmes non enceintes. Dix-huit femmes enceintes, quatre en post-partum, et 41 femmes non enceintes furent hospitalisées en USI ; parmi toutes ces femmes, 13 enceintes, 3 en post-partum et 36 non enceintes nécessitèrent une ventilation mécanique. Sept femmes reçurent une posologie double à celle recommandée (150 mg bid). Le délai de mise sous traitement antiviral était connu pour 60 femmes enceintes ; en comparaison au traitement antiviral précoce, le traitement différé au-delà de 48 heures était un facteur de risque significatif d'admission en réanimation ou de décès (13/30 vs 3/30), RR 4,3 ; IC95 % 1,4 à 13,7.

La série américaine observationnelle de Siston (2010) a colligé 788 femmes enceintes d'avril à août 2009 ; 5 % sont décédées, 509 ont été hospitalisées dont 115 (22,6 %) en réanimation. Un début de traitement, différé au-delà de quatre jours *versus* avant deux jours après le début des symptômes, est associé à une augmentation du taux d'admission en réanimation (56,9 % vs 9,4 %. RR 6,0 ; IC 95 % 3,5-10,6), une augmentation du taux de ventilation mécanique (56 % vs 5 %, RR 12,3 ; IC 95 % 5,4 – 27,7) et une mortalité supérieure (27 % vs 0,5 % : RR 53,5 ; 95 % CI, 7,3-391,7).

Dans l'étude menée à New York du 1^{er} mai au 30 juin 2009 chez des femmes hospitalisées pour grippe A(H1N1)2009 virologiquement confirmée par RT-PCR, Creanga a comparé les caractéristiques de 62 femmes enceintes et de 74 femmes en âge de procréer non enceintes. Durant cette période, il y eut 63 hospitalisations de femmes enceintes soit 55,3 pour 100 000 (IC 95 % 42,5 – 70,8) et 124 hospitalisations de femmes non enceintes soit 7,7 pour 100 000 (IC 95 % 6,4 – 9,1). Le taux de grippe sévère nécessitant une admission en réanimation était de 7,0 (IC 95 % 3,0 – 13,8) pour 100 000 grossesses vs 1,7 (IC 95 % 1,1 – 2,4) pour 100 000 femmes non enceintes. Les femmes enceintes représentaient 6,4 % de tous les cas hospitalisés (63/976) et 4,3 % de tous les décès connus (2/47). Chez les femmes enceintes, la sévérité a été significativement associée au délai de mise sous oseltamivir par rapport aux premiers symptômes. Une forme sévère était ainsi observée pour 1/30 (3,3 %) femme dont le traitement était débuté dans les deux jours, *versus* 3/14 (21,4 %) pour un délai de 3-4 jours et 4/9 (44,4 %) pour un délai de cinq jours ou plus, $P = 0.002$ (Creanga 2010).

4.3 - Les inhibiteurs de la neuraminidase ont-ils été cliniquement efficaces dans le traitement de la grippe A(H1N1)2009 chez les immunodéprimés ?

Dans une série de 45 patients ayant un cancer ou une greffe de cellules souches et une grippe à virus A(H1N1)2009, 18 % se présentaient avec une pneumonie et 37 % étaient hospitalisés. Tous les patients ont été traités par oseltamivir, aucun décès n'a été déploré (Redelman-Sidi 2010).

Les patients infectés par le VIH et recevant une trithérapie antivirale hautement active, ont une présentation clinique similaire à celle des immunocompétents (Perez 2009).

Mais l'émergence rapide de la résistance aux INA, en particulier chez les patients à risque de portage prolongé comme les immunodéprimés, complique la prise en charge thérapeutique de la grippe.

L'étude multicentrique de Kumar réalisée dans 26 centres de transplantation (21 aux USA, 4 au Canada, et 1 aux Pays-Bas) a permis de colliger 242 adultes et enfants transplantés ayant eu une grippe A(H1N1)2009 confirmée par RT-PCR, dont 237 sont évaluable (exclusion des cas nosocomiaux et des patients ayant reçu un antiviral en prophylaxie) : 223/237 (99 %) des patients furent traités par oseltamivir pendant 5 jours, un patient par zanamivir inhalé, et six par association des deux antiviraux. En analyse multivariée, le traitement précoce avant 48 heures tend à réduire le risque d'admission en réanimation de 7/90 patients (8 %) vs 28/125 (22 %), $P = 0,07$, et réduit le risque d'admission à l'hôpital ($P = 0,049$) ainsi que le risque de ventilation mécanique ($P = 0,043$). De plus, le traitement différé a été associé de manière indépendante au risque d'admission en USI (OR : 3.03, 95 % CI 1.24–7.39, $P = 0,015$) (Kumar 2010).

4.4 - Quel est l'impact des inhibiteurs de la neuraminidase utilisés en curatif sur l'excrétion virale de A(H1N1)2009 ?

L'étude observationnelle et prospective de Ling (2010) réalisée à Singapour pendant la période initiale de confinement-traitement des patients avec grippe virologiquement confirmée (RT-PCR), a évalué la durée de portage viral nasal et pharyngé chez 70 patients consécutifs hospitalisés et traités par oseltamivir 75 mg bid, 5 jours, en fonction du délai du début de traitement par rapport au début des signes (moins de deux jours *versus* plus de deux jours). Un portage viral prolongé au-delà de sept jours est retrouvé chez 37 % des patients en dépit du traitement antiviral. Cependant, à cinq jours de traitement, le pourcentage de patients positifs était similaire (78 % vs 88 %, NS), alors qu'à sept jours, le pourcentage de patients positifs était inférieur en cas de traitement précoce (22 % vs 53 %, $P = ,01$).

En mai et juin 2009, 426 personnes infectées par le virus A(H1N1)2009 en quarantaine dans 61 hôpitaux de 20 provinces de Chine ont été évaluées. Le traitement par oseltamivir était débuté dans les 48 heures après le début des symptômes pour 254 patients. L'excrétion virale au-delà de cinq jours était significativement supérieure pour les patients dont le traitement par oseltamivir avait été débuté au delà de 48 heures, OR 4,46 (IC 95 % : 2.58-7.72, $P < .001$ - Cao 2009).

Les charges virales nasales de 145 patients consécutifs (d'avril à juin 2009) avec grippe A(H1N1)2009 de gravité modérée confirmée par RT-PCR ont été rétrospectivement analysées à Hong Kong. Vingt-six (18,6 %) patients non traités par oseltamivir ont été enrôlés comme cas, les 118 (81,4 %) autres patients constituant les contrôles. Le délai moyen de mise sous traitement était de 2,1 jours (0-8). Au cinquième jour, la charge virale était significativement plus élevée chez les patients non traités vs les patients traités. Une réduction supérieure était observée en cas de traitement initié avant le deuxième jour ($-0,638$ [95 % CI, $-0,809$ à $-0,466$] vs $-0,409$ [95 % CI, $-0,663$ à $-0,185$] $\log_{10}$ copies/ml/j) ; de plus, la charge virale était indétectable au sixième jour après initiation du traitement, soit un jour plus tôt que pour les patients en cas de traitement différé au-delà du second jour (Li 2010).

L'étude de l'excrétion virale chez 15 enfants infectés par le VIH, scolarisés en Allemagne présentant une grippe A(H1N1)2009 confirmée par RT-PCR, a montré une réduction significative en cas de traitement par oseltamivir, 4 (4-5) jours vs 8 (8-13) jours, $P = 0,005$ en RT-PCR et 3 (1-3) jours vs 6 (5-10) jours en culture virale, $P = 0,005$ (Feiterna-Sperling 2010).

Trois cent vingt et un patients avec grippe A(H1N1)2009 confirmée en RT-PCR ont bénéficié de prélèvements répétés, lors de la période initiale de confinement au Vietnam permettant l'évaluation de la durée d'excrétion virale. Celle-ci était réduite en cas de traitement par oseltamivir débutés le premier jour, soit 2,0 jours (IC 95 % 1,5 – 2,5) vs 2,8 jours (IC 95 % 2,3–3,2), 2,7 jours (IC 95 % 2,3–3,1), 2,6 jours (IC 95 % 2,1–3,1), et 2,6 jours (IC 95 % 1,9–3,3), pour des délais de mise sous traitement de 1, 2, 3, et 4 jours, respectivement (Hien 2010).

4.5 - Quelle est l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase utilisés en prophylaxie de la grippe A(H1N1)2009 ?

L'efficacité de l'oseltamivir en chimioprophylaxie post-exposition et en environnement semi-clos a été évaluée à Singapour à l'occasion de quatre foyers d'infection par le virus A(H1N1)2009 du 22 juin au 25 juin 2009 dans les casernements militaires lors de la période initiale de confinement : 1100 personnels ont bénéficié d'une prophylaxie ; 75 (6,4 %) personnels étaient infectés avant la procédure et 7 (0,6 %) l'ont été après. La prophylaxie a permis une réduction du taux de global de reproduction de 1,91 (IC 95 %, 1,5-2,36) à 0,11 (IC 95 %, 0,05-0,20) (Lee 2010).

La transmission domestique du virus A(H1N1)2009 et l'impact d'une prophylaxie post-exposition autour d'un cas index familial ont été évalués à Osaka, Japon en mai 2009. L'oseltamivir a été prescrit chez 232 patients (61 %), le zanamivir chez 63 patients (17 %). Le taux secondaire d'attaque chez les contacts domestiques était de 26,1 % en absence de prophylaxie vs 0,6 % en cas de prophylaxie post-exposition, $P < 0,001$, RR 0,023 (IC 95 % - 0,005-0,100). L'efficacité protectrice calculée était de 98 % (Komiya 2010).

4.6 - La posologie de l'oseltamivir retenue par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est-elle adaptée au traitement de formes graves de grippe ?

Paradoxalement, alors que de nombreux articles sont consacrés aux formes graves ou sévères de grippe, la définition n'en est qu'exceptionnellement donnée. On peut considérer qu'une grippe grave est une grippe compliquée d'une ou plusieurs défaillances viscérales. Les patients les plus graves sont les patients nécessitant une ventilation et/ou avec défaillance multiviscérale. La forme la plus caricaturale est le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (Afssaps 2009).

Dans les cas graves et notamment en cas de pneumonie virale primaire, la réplication virale au niveau des voies respiratoires est intense comme peut en témoigner la virémie, ce d'autant que s'agissant d'un virus pandémique, les patients sont démunis de toute immunité antérieure ce qui favorise une réplication prolongée.

Yen (2005) a pu mettre en évidence un effet antiviral de l'oseltamivir dépendant de la posologie et de la durée de traitement ; l'effet protecteur avec cinq jours de traitement à 10 mg/kg/j était de 50 %, avec des décès différés témoignant d'une réplication résiduelle après l'arrêt du traitement. Par contre, un traitement de huit jours améliore l'efficacité et des posologies de 1 mg et 10 mg/kg/j réduisent de manière significative les titres viraux dans les organes (cerveau) et procurent des taux de survie de 60 % et 80 % respectivement. Ainsi, avec un virus de pathogénicité accrue, des posologies et des durées de traitement supérieures sont nécessaires pour une meilleure activité antivirale.

Chez le furet infecté par la souche hautement pathogène A/Vietnam/1203/2004(H5N1), l'oseltamivir à la posologie de 5 mg/kg (équivalent de la dose humaine) exerce un effet protecteur lorsque administré quatre heures après l'induction de l'infection, mais n'exerce pas cet effet à 24 heures. Avec 24 heures de délai de traitement après induction de l'infection, une posologie cinq fois plus importante (de 25 mg/kg) est nécessaire pour observer un effet protecteur. Ainsi, outre la précocité du traitement, une posologie élevée est requise pour les virus les plus virulents (Govorkova 2007).

De plus, l'émergence de virus résistant pourrait être liée à une réponse inadéquate au traitement avec le maintien d'un haut niveau de réplication virale ainsi que potentiellement dans certains cas à une durée limitée du traitement (De Jong 2005 ; White 2009, 29, 30).

Rello et coll. (2009) ont décrit les premiers cas de grippe A(H1N1)2009 confirmés pris en charge pour décompensation respiratoire sévère. Tous les patients ont été traités par oseltamivir, et certains avec des posologies élevées allant jusqu'à 150 mg bid chez 10 patients, avec ajustement à la fonction rénale.

Les données préliminaires australienne (Kaufman 2009) et des États-Unis d'Amérique (CDC avril-mai 2009 ; CDC juin 2009) ont suggéré que le doublement de la posologie était bien toléré avec un profil comparable d'effets secondaires. Certaines données avaient d'ailleurs suggéré que l'augmentation de posologie était plus efficace chez les patients avec pathologie sévère liée à H5N1 (Naghdiyev 2008). Aussi Rello (2009) suggère un doublement de posologie pour les patients de réanimation.

Dès lors se pose le problème de la majoration de la posologie d'oseltamivir fixée par l'AMM. Plusieurs points peuvent être considérés.

Dans le dossier d'enregistrement soumis pour l'AMM, un troisième bras avec une posologie double d'oseltamivir était comparé au bras placebo et au bras oseltamivir 75 mg bid (37). La double dose n'apportait pas de bénéfice en terme d'efficacité *versus* la dose 75 mg bid, et n'était pas assortie à davantage d'effets indésirables ; c'est cette dernière qui avait été retenue, mais cette comparaison pourrait ne pas avoir été discriminante en l'absence de forme compliquée ou grave dans le contexte d'épidémie saisonnière.

Plus récemment, et en absence de forme parentérale disponible d'oseltamivir, Wattanagoon (2009) a proposé pour augmenter les concentrations d'oseltamivir carboxylate (le métabolite actif) l'administration concomitante de probénécide. Chez le volontaire sain, le probénécide réduit la clairance rénale et augmente l'aire sous la courbe mais l'effet sur les concentrations respiratoires n'est pas connu.

Sur modèle animal, des posologies élevées d'oseltamivir et une durée de traitement prolongé sont nécessaires pour prévenir et traiter la grippe H5N1 (WHO 2009).

Chez le volontaire sain Thaï, la co-administration de probénécide entraîne une contraction du volume apparent de distribution de 40 % (95 % CI, 37 to 44 %) et une réduction de l'élimination rénale de 61 % (95 % CI, 58 to 62 %), ce qui augmente l'AUC plasmatique de 154 % (71 – 278 %), l'augmentation de l'AUC salivaire étant trois fois supérieure. Les auteurs démontrent ici que des doses jusqu'à 450 mg chez l'adulte sont raisonnablement bien tolérées, avec une pharmacocinétique linéaire.

Finalement, l'OMS a recommandé que tout patient présentant une grippe A(H1N1)2009 soit traité par oseltamivir, et qu'une posologie élevée (150 mg bid) soit considérée en cas de forme progressive ou sévère. De plus, l'OMS a recommandé que le traitement soit débuté immédiatement après l'admission, si non déjà administrée. Pour les formes sévères, une durée de traitement supérieure à cinq jours est nécessaire, le traitement devant être administré dix jours au moins, sauf en cas d'évidence clinique ou virologique de non-réplication virale (WHO 2009).

4.7 - Comment administrer les INA chez les patients sévères de réanimation ?

4.7.1 - Oseltamivir

Ariano et coll. (2010) ont évalué chez 41 patients de réanimation ventilés, l'absorption intestinale d'oseltamivir administrée après ouverture de la capsule, dilution dans 5-20 ml d'eau stérile et injection dans la sonde naso-gastrique ou naso-jéjunale suivie d'une vidange. Les concentrations sériques d'oseltamivir base et oseltamivir carboxylate ont été mesurées à 2, 4, 6, 9 et 12 heures après la quatrième ou dernière dose. Les résultats sont analysés selon la fonction rénale, l'utilisation de vasopresseurs, ou d'une alimentation entérale par sonde. Les concentrations obtenues avec une posologie de 75 mg bid étaient comparables ou supérieures à celles mesurées chez les patients ambulatoires ayant reçu des posologies similaires, largement supérieures à celles requises pour inhiber la neuraminidase virale, mais l'ajustement est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Par contre, une adaptation de posologie ne paraît pas nécessaire en cas d'obésité.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre d'oseltamivir base et carboxylate administré à la posologie de 150 mg bid par sonde gastrique ont été mesurées chez neuf patients ventilés pour grippe sévère (trois H5N1 et 6 H2N2). L'oseltamivir base est efficacement transformée en oseltamivir carboxylate et les concentrations mesurées supérieures à celles connues chez le volontaire sain, associées à une bonne tolérance (Taylor 2008).

Il n'existe pas à ce jour de données publiées sur l'utilisation de la voie parentérale pour l'oseltamivir. Dans un rapport récent de l'*European Medicines Agency* (EMA), quatre études de pharmacocinétiques ont été réalisées chez l'adulte sain. L'une d'entre elle montre une relation linéaire entre la C_{max} et l'AUC en fonction de la dose administrée (jusque 400mg IV en deux heures). La posologie préconisée chez l'adulte est de 100 mg IV bid à passer en deux heures, et chez l'enfant âgé de plus de 1 an pesant moins de 23 kg, de 3 mg/kg bid, et chez l'enfant pesant de 23 à 40 kg de 2,5 mg/kg bid. A noter que la dose de 100 mg IV pendant deux heures est équivalente à une prise unique orale de 75 mg. Des ajustements pour l'enfant âgé de moins de 1 an ou en cas d'insuffisance rénale sont préconisés. Il n'y a aucune étude d'efficacité en cours à ce jour, et quatre études évaluant la tolérance sur des petits effectifs qui sont en cours, ne montrent pas de problème de tolérance lorsque le produit est perfusé sur deux heures. En revanche l'administration rapide (et particulièrement en "bolus") est contre-indiquée en raison du pic de concentration important de la prodrogue - qui a été associé à des décès en expérimentation chez le rat.

4.7.2 - Zanamivir

Un décès ayant été rapporté chez une femme grippée à laquelle du zanamivir poudre avait été administré après solubilisation par ventilation mécanique, le zanamivir ne doit pas être nébulisé au niveau des ventilateurs, mais uniquement utilisé selon la procédure décrite au niveau du résumé des caractéristiques du produit (GSK 2009).

Le zanamivir parentéral a pu être utilisé de manière compassionnelle et l'expérience en a été limitée. Un succès clinique a pu être obtenu chez un jeune patient âgé de 10 ans, souffrant d'une leucémie aiguë lymphoblastique en échec de traitement par oseltamivir (souche RH275Y) (Gaur 2010).

Härter (2010) décrit l'expérience clinique chez deux patients souffrant de pneumonie virale avec détresse respiratoire ayant favorablement évolué sous traitement par zanamivir intraveineux. Les deux patients âgés respectivement de 39 et 49 ans, étaient admis dans un délai moyen de 48 heures après le début des symptômes en réanimation, ventilés de manière non invasive, et traités initialement par oseltamivir 75 mg bid. En raison d'une détérioration clinique avec SDRA, ventilation mécanique invasive, état de choc, trouble d'absorption digestive, le zanamivir IV était débuté à J5 et J8 (600 mg bid).

La négativation au niveau du LBA était obtenue à J6 et J10 de traitement respectivement, et les patients purent être extubés après six et neuf jours de ventilation mécanique.

4.7.3 Peramivir IV

Le peramivir (BCX-1812, RWJ 270201) est un inhibiteur de la neuraminidase en cours de développement, qui possède une activité antivirale contre les virus grippaux de types A et B comparable à celle de l'oseltamivir carboxylate et du zanamivir (Boltz 2010). L'administration d'une dose unique de peramivir par voie intramusculaire n'a pas montré de bénéfice par rapport au placebo. En revanche, les essais réalisés avec le peramivir IV afin de pouvoir le proposer comme alternative thérapeutique chez des patients atteints de grippe grave au cours de la pandémie de 2009, a montré une bonne efficacité (Birnkranz 2009, Mancuso 2010). Les essais de phase 2 et 3 réalisés chez des patients atteints de grippe non compliquée ont montré une efficacité comparable à celle de l'oseltamivir. Un essai de phase 2 mené chez des patients atteints de grippe grave et recevant du peramivir à 200 mg ou 400 mg IV une fois par jour pendant cinq jours contre l'oseltamivir à dose standard, n'a pas permis de montrer de bénéfice du peramivir par rapport à l'oseltamivir. Enfin, des essais sont en cours pour analyser l'intérêt potentiel de l'association de peramivir et d'oseltamivir par rapport à l'oseltamivir standard, cette combinaison montrant un effet additif en culture cellulaire et chez la souris.

L'ensemble de ces données a conduit la *Food and Drug Administration* (FDA) à délivrer une autorisation d'utilisation dans le cadre de la pandémie de 2009 avec les recommandations suivantes. « Chez un adulte ayant une fonction rénale normale, la dose recommandée de peramivir est de 600 mg IV une fois par jour pendant cinq jours à dix jours chez les patients atteints de grippe sévère. Le produit est éliminé essentiellement par voie rénale et est peu métabolisé par le foie. Le peramivir présente des effets secondaires essentiellement digestifs de type diarrhée, nausées et vomissements. » (Mancuso 2009). Enfin, le peramivir présente des profils de résistance croisée avec l'Oseltamivir. A ce titre, il est inactif sur les virus porteurs de la mutation H275Y (Boltz 2010). Au total, le peramivir apporte la possibilité d'utiliser un inhibiteur de la neuraminidase par voie injectable. Il présente le même profil d'efficacité que l'oseltamivir.

4.8 - Conclusion sur l'efficacité des INA dans la grippe A(H1N1) 2009

L'expérience de l'utilisation des INA au cours de la pandémie A(H1N1)2009, virus sensible aux INA, concerne principalement l'oseltamivir dont l'efficacité est indirectement confirmée chez les patients à risque, comme la femme enceinte, et au cours des formes sévères. Cette efficacité est directement corrélée à la précocité du traitement par rapport au début des manifestations cliniques.

Ainsi, de manière significative, l'oseltamivir augmente la probabilité de survie chez les patients avec grippe grave ou compliquée, spécialement en cas de traitement précoce, réduit la probabilité de progression de la maladie (admission en réanimation, ventilation mécanique), réduit la charge virale et la durée de l'excrétion virale, et, lorsqu'utilisé en prophylaxie, réduit le risque de transmission domestique ou en confinement semi-clos.

Une utilisation hors AMM avec posologie double d'oseltamivir (150 mg bid) et une durée de traitement prolongée au-delà de cinq jours (10 jours) est proposée, y compris par l'Afssaps, pour les formes sévères, les formes de l'immunodéprimé et/ou en cas de réplication virale prolongée.

Ces résultats sont cependant à considérer avec prudence, la quasi-totalité des études n'ayant pas été dessinée *a priori* pour la démonstration de l'efficacité des INA. De plus, des résultats négatifs pourraient ne pas avoir été publiés, les auteurs ayant toujours tendance à publier des résultats positifs. Enfin, ces études n'ont pas été dessinées pour recueillir les effets indésirables et ne permettent donc pas d'évaluer la tolérance. En conclusion, la pandémie de grippe A(H1N1)2009 a permis de recueillir des éléments nouveaux, certes indirects et certes méthodologiquement critiquables, en faveur de l'efficacité des INA et en particulier de l'oseltamivir. Ceux-ci viennent s'ajouter au faisceau d'arguments en faveur de cette classe thérapeutique.

Références

Afssaps. Cas graves de grippe A(H1N1)2009. Point sur l'utilisation des antiviraux - 18/11/2009.

Disponible sur

http://www.afssaps.fr/content/download/22842/289308/version/1/file/Antiviraux-casgraves_A_H1N1.pdf (consulté le 24 février 2011).

Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA *et al.* Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. CMAJ 2010 ;182 :357-63.

Boltz DA, Aldridge JR Jr., Webster RG, Govorkova EA. Drugs in development for influenza. Drugs 2010;70:1349-62.

Brinkrant D, Cox E. The emergency use authoriaztion of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. New Eng J Med, 2009; 361: 2204-07.

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

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 536-41.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Intensive care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 749-52.

Chien YS, Su CP, Tsaia HT *et al.* Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. Journal of Infection 2010; 60: 168-74.

Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al-Samarrai T, Schwarz AG, Chu SY, Sackoff JE, Jamieson DJ, Fine AD, Shapiro-Mendoza CK, Jones LE, Uyeki TM, Balter S, Bish CL, Finelli L, Honein MA. Severity of 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection in Pregnant Women. Obstet Gynecol 2010; 115: 717-26.

De Jong M, Thanh TT, Khanh TH *et al.* Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection. New Engl J Med 2005; 353: 2667-72.

Dodds L, McNeil SA, Fell DB *et al.* Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among prégnant women. CMAJ 2007; 176(4): 463-68.

Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE *et al.* Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA 2009; 302: 1880-87.

Doshi P. Neuraminidase inhibitors: the story behind the Cochrane review. BMJ 2009; 339: b5164).

- Dubar G, Launay O, Batteux F, Tsatsaris V, Goffinet F, Mignon A. Grossesse et grippe pandémique A(H1N1) 2009. Actualités pour les anesthésistes réanimateurs. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2010; 29: 126–34.
- Feiterna-Sperling C, Edelmann A, Nickel R, Magdorf K, Bergmann F, Rautenberg P, Schweiger B, Wahn V, Krüger DH, and Hofmann J. Pandemic Influenza A(H1N1) Outbreak among 15 School-Aged HIV1–Infected Children. Clin Infect Dis 2010; 51:e90-e94.
- Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults? BMJ 2009; 339: b5248.
- GlaxoSmithKline. Important drug warning. Oct 2009, 1-4.
Disponible sur <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM186224.pdf> (consulté le 24 février 2011).
- Gaur AH, Bagga B, Barman S *et al.* Intravenous Zanamivir for Oseltamivir-Resistant 2009 H1N1 Influenza. N Engl J Med 2010; 362: 88-89.
- Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA, Douglas A, Yilmaz N, Webster RG. Efficacy of Oseltamivir Therapy in Ferrets Inoculated with Different Clades of H5N1 Influenza Virus. Antimicrobial Agents Chemother 2007; 51: 1114-424.
- Härter G, Zimmermann O, Maier L *et al.* Intravenous Zanamivir for Patients with Pneumonitis due to Pandemic (H1N1)2009 Influenza Virus. Clin Infect Dis 2010;50(9):1249–51.
- Hien TT, Boni MF, Bryant JE, Ngan TT, Wolbers M, *et al.* Early Pandemic Influenza (2009 H1N1) in Ho Chi Minh City, Vietnam: A Clinical Virological and Epidemiological Analysis. PLoS Med 2010; 7(5): e1000277. doi:10.1371/journal.pmed.1000277
- InVS. Intérêt d'un traitement précoce par antiviral pour réduire la sévérité et la mortalité par grippe A(H1N1)2009 : données issues de la surveillance des formes graves. Institut de veille sanitaire, 21 décembre 2009, 1-2.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/docs_professionnels/antiviraux_grippe_a_h1n1_211209.pdf (consulté le 24 février 2011).
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM *et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2009; 361: 1935-44.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden 3 F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003; 163:1667-72.
- Kaufman MA, Duke GJ, McGain F *et al.* Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza). Med J Aust 2009, 191:154-56.
- Komiyaa N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Yasuib Y, Taniguchi K, Okabe N. Household transmission of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus in Osaka, Japan in May 2009. J Infect 2010; 61: 284-88.
- Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, Danziger-Isakov L, Stosor V, Estabrook M, Gantt S, Marr KA, Martin S, Silveira FP, Razonable RR, Allen UD, Levi ME, Lyon GM, Bell LE, Huprikar S, Patel G, Gregg KS, Pursell K, Heltersen D, Julian KG, Shiley K, Bono B, Dharnidharka VR, Alavi G, Kalpoe JS, Shoham S, Reid GE, and Humar A, on behalf of the American Society of Transplantation H1N1 Collaborative Study Group. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 521-26.
- Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA, Nivin B, Fine AD, Kerker BD, Harper SA, Layton MC, Balter S for the New York City Department of Health and Mental Hygiene 2009 H1N1 Influenza Investigation Team. Fatalities Associated with the 2009 H1N1 Influenza A Virus in New York City. Clin Infect Dis 2010; 50: 1498-504.

- Lee VJ, Yap J, Cook AR, Chen MI, Tay JK, Tan BH, Loh JP, Chew SW, Koh WH, Lin R, Cui L, Lee CWH, Sung WK, Wong CW, Hibberd ML, Kang WL, Seet B, and Tambyah PA. Oseltamivir ring prophylaxis for containment of 2009 H1N1 influenza outbreaks. *N Engl J Med* 2010; 362: 2166-74.
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908482> (consulté le 24 février 2011).
- Li IW, Hung IF, To KK, Chan KH, Wong SSY, Chan JF, Cheng VC, Tsang OT, Lai ST, Lau YL and Yuen KY. The natural viral load profile of patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest* 2010; 137: 759-68.
- Ling LM, Chow AL, Lye DC *et al.* Effects of Early Oseltamivir Therapy on Viral Shedding in 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 963–69.
- Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA, for the California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *N Engl J Med* 2010; 362: 27-35.
- Mancuso CE, Gabay MP, Steinke LM, Vanosdol SJ. Peramivir: An intravenous neuraminidase inhibitor for the treatment of 2009 H1N1 influenza. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1240-9.
- Miller AC, Safi F, Hussain S, Subramanian RA, Elamin EM, Sinert R. Novel Influenza A (H1N1) Virus Among Gravid Admissions. *Arch Intern Med* 2010; 170(10): 868-73.
- Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soeroso S, Uyeki TM: Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 261-73.
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardio pulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11): 1094-102.
- Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus A *et coll.* Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1845-50.
- Perez C, Dominguez MI, Ceballos ME, 72. Moreno C. Pandemic influenza A (H1N1) in HIV-1-infected patients. Presented at the 47th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, October 27–November 1, 2009. Abstract.
- Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA, Huang CK *et al.* H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect* 2010; 60: 257-63.
- Rello J, Rodriguez A, Ibañez P *et al.* Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A(H1N1)v in Spain. *Critical Care* 2009; 13:R148.
Disponible sur <http://ccforum.com/content/13/5/R148> (consulté le 24 février 2011).
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA *et al.* Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517-25.
- Slopen ME, Mosquera MC, Balter S, Kerker BD, Marx MA, Pfeiffer MR, Fine A, Eavey J, Harris TG, Olson EC, Stayton C, Wu C, Lee EH. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) — New York City, May 2009. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 58: 1436-40.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5851a2.htm> (consulté le 24 février 2011).
- Taylor RJ, Thinh BN, Ahn GT *et al.* Oseltamivir Is Adequately Absorbed Following Nasogastric Administration to Adult Patients with Severe H5N1 Influenza. *PlosOne* 2008 3 e3410.
- Torres JP, O’Ryan M, Herve B, Espinoza R, Acuna G, Manalich J, et Chomali M. Impact of the Novel Influenza A (H1N1) during the 2009 Autumn-Winter Season in a Large Hospital Setting in Santiago, Chile. *Clin Infect Dis* 2010; 50:860–68.

- Wattanagoon Y, Stepniewska K, Lindegårdh N *et al.* Pharmacokinetics of High-Dose Oseltamivir in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:945-52.
- White NJ, Webster RG, Govorj-kova EA, Uyeki TM. What is the optimal therapy for patients with H5N1 influenza? *Plos Medicine* 2009; 6 e1000091
- Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD.
- World Health Organization. WHO guidelines for pharmacologic management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva (Switzerland): The Organization; 2009.
- World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Geneva (Switzerland): The Organization; 2009.
- Yen HN, Monto AS, Webster RG, and Govorkova EA. Virulence May Determine the Necessary Duration and Dosage of Oseltamivir Treatment for Highly Pathogenic A/Vietnam/1203/04 Influenza Virus in Mice. *J Infect Dis* 2005; 192: 665–72.
- Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, Plummer F. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010. 183 : 257-264 DOI:10.1503/cmaj.091884.

5 - Pandémie A(H1N1)v - Bilan des données nationales et internationales de pharmacovigilance des médicaments antiviraux

5.1 - Suivi de pharmacovigilance renforcé

Les données ont été recueillies par le réseau national des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les laboratoires et adressées :

- au CRPV de Lyon pour l'oseltamivir (Tamiflu® et Oseltamivir PG) ;
- au CRPV de Saint-Etienne pour le zanamivir (Relanza® et zanamivir IV).

Afin de favoriser la déclaration des événements indésirables (EI), différentes actions ont été mises en œuvre :

- une sensibilisation des professionnels de santé à la nécessité de notifier toute suspicion d'EI aux CRPV ;
- des fiches de déclaration spécifique « Grippe A(H1N1)v » avec la possibilité :
 - pour les professionnels de santé soit de déclarer en ligne sur le site de l'Afssaps, soit de télécharger la fiche ;
 - pour les patients de télécharger la fiche ;
- des points d'information réguliers entre l'Afssaps, les CRPV et les laboratoires ;
- un formulaire spécifique téléchargeable dans le cadre des suivis de grossesse ;
- une activité de renseignements sur les EI médicamenteux via :
 - un document questions/réponses sur les vaccins A(H1N1)v et les médicaments antiviraux (<http://www.afssaps.fr/>) ;
 - un bulletin mensuel de pharmacovigilance pour les antiviraux.

5.2 - Données de pharmacovigilance issues du suivi national Tamiflu® – oseltamivir PG (CRPV de Lyon)

Pour la période d'exposition allant de septembre 2009 à février 2010 (Thalès) : 523 317 prescriptions pour Tamiflu® ont été enregistrées.

L'âge moyen des patients était de 30,8 ans.

Les traitements préventifs représentaient entre 4 et 6,6 % des prescriptions selon l'âge, sauf chez les personnes âgées de 70 ans et plus où ils représentaient 11,9 %.

5.2.1 - Bilan de pharmacovigilance (PV) entre le 1^e octobre 2009 et le 26 avril 2010

- 210 notifications retenues ;
- 194 notifications avec effet indésirable (EI) dont 68 (35 %) avec critère de gravité ;
- 100 femmes et 89 hommes (sexe non précisé pour 5 cas) ;
- Age moyen : 28 ans, âge médian : 22 ans ;
- Traitement curatif : 146 cas (33 pour une grippe A(H1N1)v confirmée) ;
- Traitement prophylactique : 24 cas ;
- Traitement préemptif : 1 cas ;
- Non précisé : 23 cas.

Tableau 4 - Comparaison des proportions de notifications et de prescriptions par classes d'âge

	Cas notifiés	Prescriptions
Catégorie d'âge		
Moins de 1 an	4,6 %	0,3%
1 à 5 ans	12,4%	8,3%
6 à 12 ans	21,1%	11,8%
13 à 69 ans	55,1%	77%
> 70 ans	6,7%	2,7%
Curatif	86%	93,9%
Préventif	14%	6,1%

Les événements indésirables les plus fréquents sont de type digestif (25 %), cutané (13,9 %), psychiatrique (13,2 %) et neurologique (10,7 %).

Quatre décès ont été rapportés : pour trois d'entre eux la responsabilité de Tamiflu® est improbable, pour le quatrième la causalité ne peut pas être évaluée (suicide).

5.2.2 - Evénements indésirables « d'intérêt »

- 24 cas d'événements indésirables de type psychiatrique dont 9 survenus chez des enfants (sous traitement curatif), 15 chez des adultes et 3 chez des patients âgés de 70 ans et plus (sous traitement curatif pour 2 d'entre eux) ;
- 12 cas d'événements indésirables de type hépatique (non en faveur du rôle du médicament) ;
- 24 erreurs médicamenteuses : 14 erreurs d'administration, 4 erreurs de délivrance, 2 erreurs de prescription et 4 cas non précisés ;
- Chez les femmes enceintes : 9 cas (3 sous traitement curatif, 4 sous traitement prophylactique, 1 sous traitement préemptif et 1 non précisé) dont 4 cas graves (1 syndrome de détresse respiratoire aigu avec suspicion de pneumopathie d'HS, 2 FCS, 1 migraine aggravée) ;
- Chez les enfants âgés de moins de 13 ans : 8 erreurs médicamenteuses sans conséquence et 74 cas (traitement curatif : 63 ; traitement prophylactique : 4 ; non précisé : 7) dont 21 graves (essentiellement des réactions d'HS ou des troubles digestifs).

Au total, les taux de notification pour le Tamiflu® sont de :

- 11 cas pour 100 000 traitements.
- 4 cas graves pour 100 000 traitements.

5.3 - Données de pharmacovigilance issues du suivi national Relenza® - zanamivir IV (CRPV de Saint-Etienne)

Pour la période d'exposition allant d'octobre 2009 à avril 2010 (Eprus), 117 461 boîtes de Relenza® ont été distribuées.

Entre le 26 octobre 2009 et le 30 avril 2010 (GSK), il y a eu 34 ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominatives pour zanamivir IV.

5.3.1 - Bilan de pharmacovigilance (PV) entre le 1^{er} octobre 2009 et le 30 avril 2010

➤ **Relenza®**

- 4 cas chez des femmes enceintes (traitement prophylactique : 3 ; traitement curatif : 1) : 2 erreurs d'administration, 2 cas non graves (suspicion de dyspnée et bronchospasme ; vomissements et pétéchies)

➤ **zanamivir IV**

- 14 cas graves : 8 femmes et 4 hommes d'âge moyen 43 ans, et 2 enfants âgés de 5 et 11 ans ;
- tous présentaient une grippe sévère, ont été hospitalisés en réanimation avec une défaillance respiratoire nécessitant une ventilation + 6 avec CEC (circulation extra-corporelle) ;
- 12 avaient été précédemment traités par oseltamivir ;
- la durée moyenne de traitement par zanamivir IV : 6,6 jours (1 – 15) ;
- 12 décès ont été rapportés dont 10 sans rapport avec zanamivir et 2 liés à une défaillance multiviscérale de causes multiples ;
- 2 cas non fatals : bradycardie (1), atteinte hépatique (anomalies présentes avant le début du traitement).

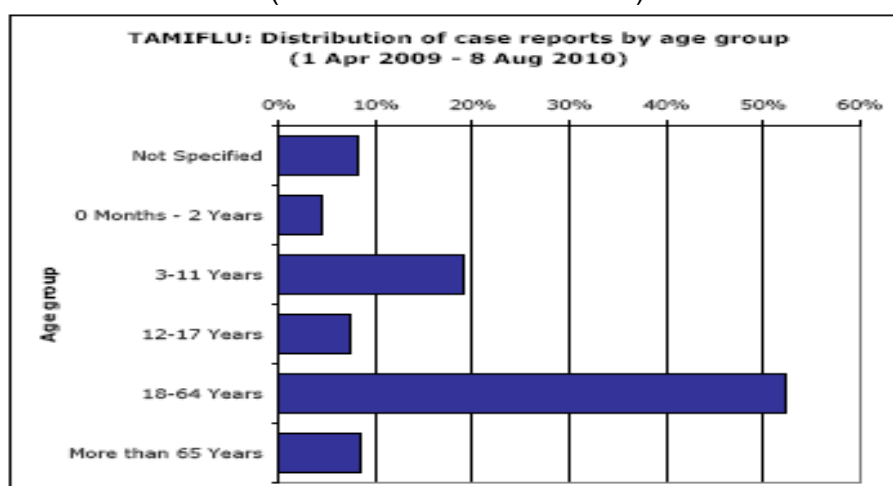
5.4 - Données internationales de pharmacovigilance – Tamiflu® (EMA – 22th pandemic pharmacovigilance update)

Pour la période d'exposition allant de mai 2009 à mai 2010, 22,9 millions de patients ont été traités par Tamiflu®.

5.4.1 - Bilan de pharmacovigilance entre le 1^e avril 2009 et le 8 août 2010 (Eudravigilance)

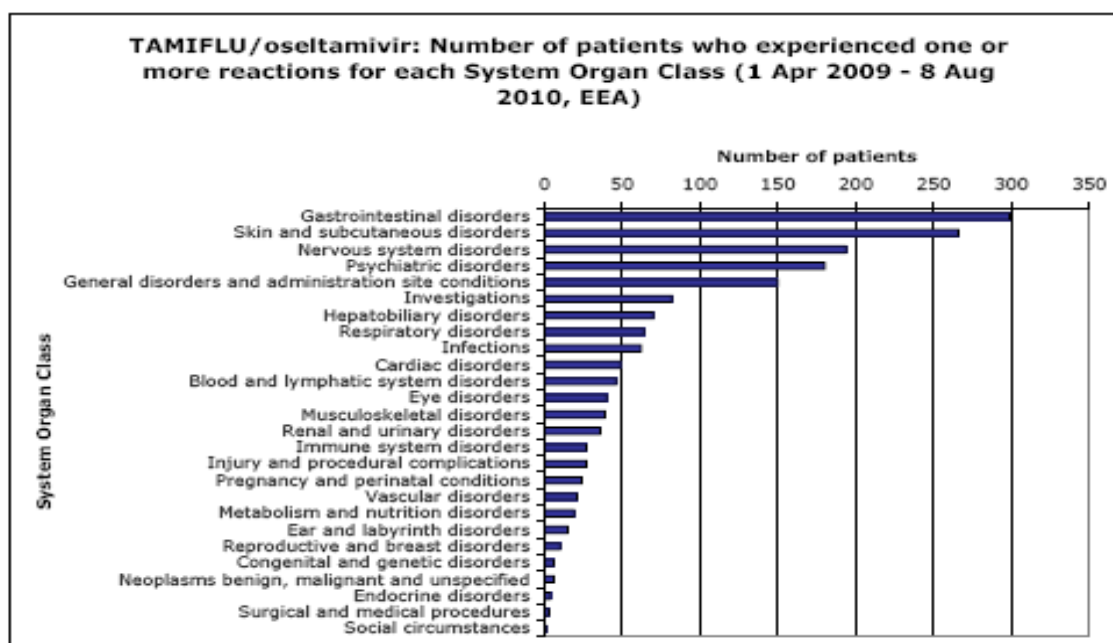
- 1142 cas internationaux ont été saisis dans Eudravigilance.

Tableau 5 – Tamiflu® : distribution des cas rapportés par groupe d'âge (1^{er} avril 2009 – 8 août 2010)



- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :
 - les troubles gastro-intestinaux (vomissements, nausées, diarrhées, douleur abdominale...) ;
 - les troubles cutanés (éruption généralisée ou pas, urticaire, érythème, œdème du visage...) ;
 - les troubles neurologiques (céphalées, convulsions, paresthésies, vertiges...) ;
 - les troubles psychiatriques (hallucinations, état confusionnel, insomnie, cauchemars, anxiété...).

Tableau 6 – Tamiflu®/oseltamivir : nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs événements indésirables par types de troubles (1^{er} avril 2009 – 8 août 2010, EEA)



5.5 - Conclusions (Commission nationale de PV – juillet 2010)

Concernant l'oseltamivir, les effets indésirables les plus fréquemment notifiés étaient digestifs, dermatologiques ou de type allergique, psychiatrique ou neurologique.

Aucun signal particulier ou nouveau n'est apparu lors de l'analyse des effets indésirables.

La nature des effets indésirables rapportés chez les enfants est globalement similaire à celle rapportée chez les adultes, à l'exception des réactions aiguës d'hypersensibilité et des troubles digestifs, plus fréquemment notifiés.

La proportion d'effets indésirables psychiatriques rapportée chez les enfants est équivalente à celles des adultes.

Les quelques observations d'atteintes hépatiques ou cutanées graves, considérées comme des « effets d'intérêt », ne permettent pas de retenir clairement la responsabilité de l'oseltamivir.

Concernant Relenza®, le suivi n'a pas montré d'alerte ou de fait marquant.

Le suivi du zanamivir IV en France rapporte principalement 12 décès, pour lesquels la relation avec le zanamivir est jugée exclue ou difficile à analyser en raison d'un contexte de grippe grave avec de multiples complications.

L'alerte concernant le risque hépatique n'a pas entraîné de modifications dans la poursuite de l'étude clinique de phase II.

Au total, les suivis nationaux de pharmacovigilance de l'oseltamivir et du zanamivir n'ont pas permis d'identifier de signal préoccupant en relation avec l'utilisation importante de ces spécialités pendant la période de pandémie grippale A(H1N1)v.

Le profil des effets indésirables notifiés est conforme à celui décrit dans les RCP actuels, et aucun effet indésirable nouveau et clairement attribuable à ces médicaments n'a été identifié.

6 - Acceptabilité, perception chez les professionnels de santé et dans la population générale

6.1 - Enquête auprès des médecins généralistes

6.1.1 - Contexte

Conformément aux recommandations de l'OMS, les autorités sanitaires françaises disposaient avant le début de la dernière vague pandémique de grippe A (H1N1)v, d'un stock d'antiviraux suffisant pour faire face à une pandémie de grippe aviaire. Les médecins généralistes ont été informés des avis techniques du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) définissant les stratégies de lutte contre la pandémie, soit par courrier via les Unions régionales des médecins libéraux (URML), soit par mail (dgs-urgent@dgs-urgent.sante.gouv.fr) ou encore en consultant les sites de l'InVS et du ministère de la santé (<http://www.grippe.sante.gouv.fr>). Ces avis encadraient la prescription d'oseltamivir ou de zanamivir en traitement ambulatoire curatif, prophylactique ou préemptif, pour les patients grippés et à leur entourage selon les indications et posologies recommandées. Or en dépit d'une actualisation régulière de ces recommandations et de l'élargissement de l'indication de traitement systématique à tous les patients grippés, dès le 10 décembre 2009, soit peu après le pic de l'épidémie en France, les stocks d'antiviraux mis gratuitement à disposition dans les pharmacies d'officine ont été peu entamés.

Cette divergence entre les prescripteurs, médecins généralistes et les experts, auteurs des directives, nous interroge. Elle a été matérialisée par des prises de position clairement exprimées dans la presse professionnelle, d'une poignée de représentants du corps médical de première ligne et relayée par la presse grand public. La réserve vis-à-vis de l'usage élargi des antiviraux s'est appuyée principalement sur l'absence de données dans la littérature récente concernant l'efficacité des antiviraux spécifiques de la grippe en termes de prévention des complications, des hospitalisations et de la mortalité. Les articles les plus cités étaient la méta-analyse de Jefferson T. *et al* dans le *British Medical Journal* de novembre 2009 et une revue systématique de Burch *et al*. dans le *Lancet* de septembre 2009. Ainsi, dans son numéro de novembre 2009, la revue *Prescrire*, beaucoup lue par les médecins généralistes, titrait « Grippe H1N1v : ne pas trop compter sur les antiviraux » (Anonyme 2009). Le Collège des médecins généralistes enseignants (CNGE) dont le président est aujourd'hui président du Collège de la médecine générale, regroupant l'ensemble des sociétés savantes de la discipline, s'est exprimé dans deux communiqués de presse du 15 décembre 2009 et 10 janvier 2010 : « Le CNGE et la SFMG confirment leur divergence avec la DGS : la prescription systématique d'inhibiteurs de neuraminidase pour tous les patients suspects de grippe n'est pas recommandée compte tenu d'une balance efficacité-tolérance qui n'est pas favorable dans cette indication »². Le collectif Formindep « pour une formation médicale indépendante au service des seuls professionnels de santé et des patients » a, sur son site internet, émis des réserves similaires³.

Au-delà de ces divergences, les antiviraux spécifiques de la grippe semblent ne pas bénéficier d'un *a priori* favorable au sein du corps des médecins généralistes. Constatant très tôt que les ventes hebdomadaires d'antiviraux étaient bien inférieures au nombre de gripes déclarées, Jean-Marie Cohen concluait dans un bulletin du Grog de novembre 2009 : « Il existe des contradictions importantes entre les perceptions des uns et des autres vis-à-vis des antiviraux spécifiques de la grippe et les faits constatés scientifiquement. Devons-nous accepter cette situation ? » (Cohen 2009).

² http://www.cnge.fr/article.php3?id_article=1282

³ <http://www.formindep.org/Lettre-ouverte-petition-a-Didier>.

Qu'en a-t-il été en pratique quotidienne ? Quelle était et quelle est aujourd'hui la réalité de la perception des antiviraux spécifiques de la grippe par les médecins généraliste ? À notre connaissance, aucune enquête n'a tenté de répondre à cette question. Nous avons donc réalisé une rapide web-enquête auprès d'un échantillon aléatoire de médecins généralistes dans le but de recueillir leur pratique déclarée et leur opinion vis-à-vis de ces médicaments.

6.1.2 - Résumé de la méthode

Un échantillon de 560 médecins généralistes libéraux installés dans cinq régions de France a été constitué par sondage aléatoire à quatre degrés (fonction aléa Excel®) à partir des listes de Page Jaunes®. Les médecins acceptant de répondre à un courriel parmi les 560 médecins contactés par téléphone, ont reçu un court web-questionnaire anonyme créé sur Google®, entre le 15 juillet et le 15 septembre 2010.

6.1.3 - Résumé des résultats

Au total, 160 questionnaires sur 338 envoyés ont été analysés (taux de participation global de 29 %). Les répondants étaient principalement des hommes (70 %), âgés majoritairement entre 50 et 60 ans (42 %) installés soit en groupe soit seuls (51 %), majoritairement en milieu rural ou semi-rural (62 %). La répartition des réponses était de 39 en Ile de France, 30 en Bourgogne, 34 en PACA, 33 en Languedoc-Roussillon et 22 en Pays de la Loire. Les médecins à exercice particulier (acupuncture, homéopathie, etc.) étaient peu nombreux (1 %) et 13 % des médecins étaient maîtres de stages (MdS).

➤ Pratiques déclarées

Quarante médecins (25 %) ont déclaré ne pas avoir prescrit « du tout » d'antiviraux lors de la pandémie grippale 2009 tandis que respectivement 10 (6 %) et 110 (69 %) ont déclaré en avoir prescrit « souvent » et « parfois ». Le zanamivir (forme inhalée) a été peu prescrit (12 %).

Quatre-vingt-dix-huit médecins (61 %) ont répondu ne pas avoir l'habitude de prescrire d'antiviraux lors d'épisodes de grippe saisonnière.

Quatre-vingt-dix-neuf médecins (62 %) se sont fait vacciner contre la grippe H1N1v, 40 % déclarent avoir modifié l'organisation de leur cabinet, 73 % ont conseillé la vaccination contre la grippe A/H1N1v.

Enfin, 47 médecins (29 %) pensent qu'ils ne prescriront pas du tout d'antiviraux lors de la prochaine vague de grippe.

➤ Opinions

Les motifs de prescription d'antiviraux préférentiellement cités étaient « agir sur le risque de complications » (forte importance pour 38 % des répondants, n=133) suivi de « agir sur la durée des symptômes » (forte importance pour 33 % des répondants, n=134). Le motif « satisfaire la demande du patient » a été faiblement pris en compte (faible importance pour 67 % des répondants, n=123).

Les réserves exprimées concernant les antiviraux ont porté principalement sur l'efficacité et le rapport bénéfices / risques (respectivement 64 % et 52 % des réponses, n=151).

➤ Information et recommandations

La majorité des médecins a été mis en difficulté par les recommandations officielles concernant l'usage des antiviraux (77 % des réponses, n=159) en raison principalement des variations de celles-ci (83 % des réponses, n=83).

Les sources ayant permis aux médecins de se forger une opinion sur les antiviraux étaient la presse professionnelle (61 % des réponses) puis leur propre expérience (60 %) loin devant une séance de FMC sur la grippe (33 %), les recommandations officielles (27 %) et la presse grand public (1 %, n=160).

Seulement 7 % des répondants ont été influencés par un article particulier, la revue « Prescrire » étant la plus citée.

Enfin pour 93 % des médecins (n=160) leur opinion ne s'est pas modifiée durant la vague pandémique

➤ **Facteurs associés à la prescription (déclarée) d'antiviraux au cours de la pandémie de grippe 2009 (« parfois ou souvent » comparé à « pas du tout »)**

Caractéristiques des médecins

Ni l'âge, ni le sexe, ni le mode d'exercice n'ont influencé la prescription. Malgré un manque de puissance de l'enquête, il semble que les MdS aient été moins prescripteurs que leur confrères (45 % vs 22 %, $p=0,53$). Par ailleurs les médecins des Pays de la Loire et de Bourgogne (régions où les MdS sont les plus nombreux dans notre échantillon, mais sans significativité) étaient les plus réfractaires (respectivement 41 % et 37 % versus 21 %, 18 % et 12 % en Ile de France, PACA et Languedoc-Roussillon, $p=0,047$).

Pratiques et opinions

Le fait de s'être fait vacciner, d'avoir conseillé la vaccination, d'avoir modifié l'organisation du cabinet était significativement associé à plus de prescriptions déclarées (respectivement $p=0,03$, $p=0,004$, $p=0,02$).

Avoir l'habitude de prescrire des antiviraux pour la grippe saisonnière et penser en prescrire pour la prochaine vague de grippe étaient significativement associés à la prescription lors de la vague 2009 (respectivement $p=0,004$ et $p<0,001$).

6.1.4 - Discussion et conclusion

Cette enquête rapide montre qu'un quart des médecins sondés est réfractaire à la prescription d'antiviraux pour la grippe et que 29 % pensent qu'ils n'en prescriront pas du tout lors de la prochaine vague de grippe. Les réserves exprimées par ces médecins principalement informés par la presse professionnelle, se focalisent sur le rapport bénéfice-risque défavorable, rejoignant ainsi l'argument du collège des médecins enseignants. La communication des recommandations pour cette vague pandémique a mis les médecins en difficulté mais n'a pas modifié leur opinion qui est restée stable durant la vague pandémique. Ceux qui avaient l'habitude de prescrire des antiviraux en ont prescrit et en prescriront pour la prochaine épidémie (OR > 6 en analyse multivariée). Par ailleurs, la prescription d'antiviraux s'est inscrite dans une démarche cohérente, préventive sur tous les axes (vaccin, modification de l'organisation du cabinet), conformément aux recommandations.

Cette enquête comporte des biais (questionnaire Google imparfait) et des limites (manque de puissance). Notre population est dans la moyenne d'âge nationale mais comporte moins de femmes (30 % comparés aux 40 % selon le bulletin « Etudes et Résultats » de février 2009 de la Drees) et moins de mode d'exercice particulier (MEP) (1 % vs 10 %). Toutefois, ni le sexe, ni l'âge ne jouent sur les prescriptions d'antiviraux. Les régions du sud, où les MEP sont plus nombreux, avaient un taux élevé de prescripteurs déclarés. Par ailleurs, 62 % des médecins de notre enquête ont déclaré s'être fait vacciner. Ce résultat est concordant avec l'enquête de Schwarzingger *et al.* (2010) réalisée entre juin et septembre 2009, montrant que 61,7 % des 1 434 personnes interrogées par téléphone, accepteraient de se faire vacciner contre la grippe pandémique.

Pour des raisons de faisabilité, nous n'avons pas exploré la perception de la grippe. Il est évident qu'une enquête qualitative nous aurait donné des informations plus riches. Dans une étude sur les INA en médecine générale réalisée en 2005, la prescription d'INA pour la grippe saisonnière était significativement associée à une perception de gravité de la maladie et à une information médicale récente sur la grippe (Gaillat 2005). La grippe 2009 a été perçue comme une maladie peu grave si l'on s'en tient aux témoignages des médecins contactés par téléphone et au communiqué de presse du CNGE. En revanche deux tiers des médecins de notre échantillon ont tirés leur opinion de la presse professionnelle et leurs réserves sont conformes à celles des grandes synthèses récentes (Jefferson 2009 ; Burch 2009).

Il semble donc opportun pour les autorités sanitaires de communiquer davantage sur cette classe médicamenteuse, en collaboration avec les prescripteurs, les médecins généralistes.

6.2 - Acceptabilité des inhibiteurs des neuraminidases (INA) pendant la pandémie de grippe A(H1N1)2009. Population générale

A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude sur l'acceptabilité des INA pendant la pandémie de grippe A(H1N1)2009. Quinn et coll. ont conduit une enquête en juin-juillet 2009 auprès d'un échantillon représentatif de la population générale aux USA (n=1543) (Quinn 2009). L'acceptabilité du Tamiflu® dépendait :

- 1) de l'autorisation d'utilisation en urgence du Tamiflu® par la FDA (*EUA : Emergency Use Authorization*) : 57,2 % avec l'accompagnement de la notice d'EUA vs 13,5 % sans notice ;
- 2) du professionnel prescrivant le Tamiflu® : 68,4 % avec le médecin traitant ; 55,4 % avec un autre professionnel de santé ; 10,8 % sans professionnel de santé.

Dans l'échantillon redressé, l'acceptabilité du Tamiflu® (avec notice EUA) était très supérieure à celle du vaccin pandémique : 54,4 % acceptent le Tamiflu® pour eux-mêmes (48,8 % pour leur enfant) vs 8,7 % acceptent le vaccin alors que 27,8 % restent indécis. Plusieurs facteurs indépendants permettaient d'expliquer l'acceptabilité du Tamiflu® (avec notice EUA) : l'adhésion habituelle à la vaccination contre la grippe saisonnière (OR=2,2, p<0,001), l'inquiétude pour sa santé en cas d'infection grippale A(H1N1) (OR=1,5, p<0,001), la confiance dans le gouvernement pour gérer la pandémie (OR=1,6, p<0,001) et l'inquiétude vis-à-vis du Tamiflu® (OR=0,15, p<0,001).

Dans une perspective de sciences humaines et sociales, l'acceptabilité des INA est *a priori* importante en période pandémique, notamment au regard de celle du vaccin. L'étude précédente retrouve des facteurs explicatifs de l'acceptabilité des INA qui sont aussi présents dans l'acceptabilité du vaccin pandémique (vaccination contre la grippe saisonnière, risques perçus liés à la pandémie et aux mesures pharmacologiques). La différence principale porte sur l'ordre de grandeur des risques perçus liés aux INA vs vaccins pandémiques. Dans ce sens, l'autorisation des (mêmes) INA depuis 1999 dans le traitement de la grippe saisonnière est rassurante. Il en est tout autrement de la production ponctuelle des vaccins, notamment dans un contexte de grippe pandémique (Henrich 2009). L'étude de la consommation des INA pendant la période pandémique apporterait un éclairage certain sur le sujet.

Références

- Anonyme. Grippe H1N1v: ne pas trop compter sur les antiviraux. *Prescrire* 2009; 313(29): 849.
- Attall-Toubert K, Vanderschelden M. La démographie médicale à l'horizon 2030 : de nouvelles projections nationales et régionales. *Etudes et Résultats* 2009; 679: 1-8.
Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er679.pdf> (consulté le 24 février 2011).
- Burch J, Corbett M, Stock C *et al.* Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 537-45.
- Cohen J-M. Perception et usage des antiviraux spécifiques de la grippe. XIVème Journée Scientifique Nationale du Réseau des GROG – Paris, le 12 novembre 2009.
Disponible sur http://www.grog.org/documents/jour_2009/Perception_usage_antiviraux_09-10.pdf (consulté le 24 février 2011).

- Gaillat J, Pecking M, El Sawi A *et al.* Les inhibiteurs de la neuraminidase dans la grippe en médecine générale : qui prescrit, quand et avec quels résultats ? *Médecine et maladies infectieuses* 2005; 35: 435-42.
- Henrich N, Holmes BJ. The public's acceptance of novel vaccines during a pandemic: A focus group study and its application to influenza H1N1. *Emerging Health Threats Journal* 2009; 2: e8 doi:10.3134/ehthj.3109.3008.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C, coordinating editor of Cochrane Acute Respiratory Infections Group. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b5106.
- Quinn SC, Kumar S, Freimuth VS, Kidwell K, Musa D. Public willingness to take a vaccine or drug under Emergency Use Authorization during the 2009 H1N1 pandemic. *Biosecure Bioterror*. 2009; 7(3): 275-90.
- Schwarzinger M, Verger P, Guerville MA *et al.* Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: A missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? *Vaccine* 2010; 28: 2743-48.

7 - Médico-économie de la constitution de stocks d'antiviraux pour la pandémie

Plusieurs travaux abordant la problématique de la constitution du stock sous l'angle médico-économique ont été publiés (Carrasco 2011 ; Lee 2006 ; Lugner 2009 ; Siddiqui 2008).

Le travail de Balicer *et al* (2005) montre qu'un traitement, associé ou non à une prophylaxie des contacts proches, est associé à un bénéfice net. Ce résultat reste robuste même en cas de pandémie ne survenant qu'une fois tous les quatre-vingts ans. Des conclusions similaires sont portées dans une étude de même nature (Lee 2006) montrant que le maximum de bénéfice monétaire est obtenu pour un stock couvrant 30 à 40 % de la population pour une pandémie dont les taux d'attaque peuvent atteindre 50 %. Dans un travail anglais (Siddiqui 2008), les auteurs étudient deux scénarii de pandémie - type 1918 versus type 1957/68 - et montrent que la constitution d'un stock d'un produit à péremption de 4 à 6 ans à usage thérapeutique est associé à un coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité (QALY) variant de 1,800 £ /QALY (pandémie de type 1918) à 13,668 £ /QALY (pandémie de type 1957/68) et qu'un test diagnostic viral (test étiologique de grippe) associé à la décision de traiter tout patient suspect de grippe n'est pas recommandé.

Enfin, plus récemment, un travail de modélisation apporte un éclairage important sur la constitution ou non d'un stock d'antiviraux (Carrasco 2011). Ce travail utilise un modèle "dynamique" et se distingue des précédents travaux "statiques" en ce sens qu'il incorpore dans le modèle l'influence sur la dynamique de la pandémie que pourrait avoir l'utilisation massive d'antiviraux. L'analyse est réalisée dans différents pays du globe (dont US, UK ou Nouvelle Zélande pour des pays "proches" de la France). Les auteurs utilisent un modèle aléatoire de survenue de pandémie (1 toutes les 33 années selon un processus de Poisson "sans mémoire", c'est-à-dire que la probabilité de pandémie est constante dans le temps et ne dépend pas du temps depuis la précédente pandémie), et un modèle épidémiologique déterministe dans lequel les antiviraux sont utilisés en curatif avec ou non utilisation prophylactique. Le modèle épidémiologique simule des épidémies pour un nombre de reproduction de 1.4 à 3.9. Le stock est renouvelé intégralement tous les sept ans. Il n'y a pas de résistance aux antiviraux, et la vaccination est intégrée mais intervient après un certain délai dans la pandémie (20 à 40 % de la population vaccinée). Une évaluation économique intégrant coût du stock et coût de la pandémie (hospitalisation, perte de capital humain) est réalisée et rapportée au bénéfice mesuré en QALY. Le ratio coût/QALY est ensuite comparé au revenu national brut (RNB) x 3, selon une méthodologie souvent pratiquée en évaluation médico-économique.

Ce travail montre que, si le traitement peut être délivré sans erreur aux sujets infectés et malades, un stock de 15 % de la population totale est suffisant pour obtenir une réduction de l'impact en termes de mortalité optimale – NB : c'est une des conséquences de l'aspect "dynamique" du modèle utilisé : en traitant tous les sujets infectés, on réduit potentiellement leur infectiosité et on diminue le nombre de reproduction et donc le taux d'attaque global. Dans une situation plus réaliste où 30 % du traitement n'est pas donné aux sujets infectés par la grippe, et où 30 % des grippés échappent au traitement, le stock à constituer doit atteindre 25 %-30 % de la population totale. Dans ces deux hypothèses, le ratio coût/QALYs (entre 10 et 30,000 \$/QALY) reste très inférieur à la "barre" (3 x RNB) pour US et UK et NZ, et justifie donc la constitution de ce stock. Les auteurs montrent que ces résultats restent robustes même si le coût d'un traitement antiviral atteint 20 \$ unitaire. Une utilisation du stock pour la prophylaxie (ici de "masse", et non restreinte aux contacts) apporte moins de bénéfice de santé et n'est pas ou peu justifiée sur le plan médico-économique.

Ce travail appuie très positivement la démarche de constitution d'un stock et montre que le résultat est robuste en dépit des incertitudes sur les paramètres. Il suscite cependant quelques commentaires :

- des hypothèses fortes sont formulées sur l'efficacité des antiviraux en curatif pour la réduction de la transmission (60 %), alors que notre analyse de la littérature n'est pas conclusive dans ce sens. Aucune analyse de sensibilité n'est produite, et les résultats sous l'hypothèse d'une réduction de la transmission nulle pourraient être différents. A noter une efficacité sur la prévention des formes graves et décès de 34 %, sensiblement plus faible que celle considérée dans les autres travaux (oscillant entre 60 et 70 %) ;
- l'absence de prise en compte d'un délai pour la première prise de moins de 48 heures du début des symptômes qui module l'efficacité clinique curative des gripes simples et préventives des complications ;
- l'absence de prise en compte de résistance aux antiviraux. Ceci est d'autant plus regrettable qu'il semble aisé d'inclure une modélisation aléatoire de ce "risque" dans ce travail. Ce problème est retrouvé dans tous les travaux cités.

Au total, ces travaux sont tous concordants dans leurs conclusions et montrent qu'en l'absence de résistance aux antiviraux, et en supposant une pandémie tous les trente ans en moyenne, il existe un rationnel médico-économique pour la constitution d'un stock pour 20 à 30 % de la population.

Références

- Carrasco LR, Lee VJ, Chen MI, Matchar DB, Thompson JP, Cook AR. Strategies for antiviral stockpiling for future influenza pandemics: a global epidemic-economic perspective. *J R Soc Interface*. 2011 Feb 4.
- Balicer RD, Huerta M, Davidovitch N, Grotto I. Cost-benefit of stockpiling drugs for influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2005 Aug;11(8):1280-2.
- Lee VJ, Phua KH, Chenm MI, Chow A, Ma S, Goh KT, et al. Economics of neuraminidase inhibitor stock piling for pandemic influenza, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jan;12(1):95-102.
- Lugner AK, Postma MJ. Investment decisions in influenza pandemic contingency planning: cost-effectiveness of stockpiling antiviral drugs. *Eur J Public Health*. 2009 Oct;19(5):516-20.
- Siddiqui MR, Edmunds WJ. Cost-effectiveness of antiviral stockpiling and near-patient testing for potential influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2008 Feb;14(2):267-74.

SYNTHESE ET RECOMMANDATIONS DU HCSP

1 - Rappel des questions posées

- Réexaminer les stratégies d'utilisation des antiviraux en contexte de pandémie grippale, envisageant divers scénarii (transmissibilité, pathogénicité, résistance), différentes modalités d'utilisation et d'acceptation des recommandations de prescription des antiviraux par les médecins.
- Elaborer une recommandation argumentée en vue du renouvellement éventuel des stocks nationaux, précisant notamment la nécessité de disposer de stock de Zanamivir et de formes administrables par voie intraveineuse.

2 - Synthèse

2.1 Résumé de la situation épidémiologique vis-à-vis des risques H1N1 2009, H5N1 et d'autres virus grippaux

2.1.1 - A(H1N1)2009

- Pandémie d'impact modéré mais réel ; survenue de formes graves particulières, y compris chez sujets sans facteur de risque (15-20 %).
- Risque faible d'une augmentation de pathogénicité, de transmissibilité.

2.1.2 - A(H5N1)

- Risque présent tant que l'épizootie n'est pas contrôlée.
- A ce jour, il n'existe pas de signe de diminution ni d'augmentation du risque.

2.1.3 - Autres virus grippaux

- Le risque demeure inchangé.

Au total, la situation en matière de risque pandémique est comparable à celle qui préexistait à l'élaboration de ces stocks.

2.2 - Résumé des effets de différentes modalités d'utilisation curative, préventive et préemptive des inhibiteurs de la neuraminidase tenant compte des connaissances acquises pendant la pandémie A(H1N1) de 2009

En situation pandémique, l'essentiel des connaissances porte sur l'oseltamivir pour lequel il existe une littérature abondante et s'applique à des souches sensibles à la neuraminidase.

2.2.1 - Efficacité curative

- L'effet curatif est d'autant plus important que le traitement est donné précocement ; il est associé à une réduction de la durée d'excrétion virale d'où l'importance du délai à 48 heures.
- De nombreux arguments indirects, tous consistants, sont en faveur de l'efficacité d'un traitement curatif précoce (<48 heures) pour la prévention des formes graves et la réduction des complications et des décès. Cette efficacité est retrouvée chez la femme enceinte et chez le sujet immunodéprimé.
- En présence de formes graves chez des sujets sans facteur de risque, un traitement systématique est justifié d'un point de vue du bénéfice de santé publique.

- Il existe des arguments indirects suggérant qu'une dose augmentée pourrait être plus efficace dans les formes graves ou chez les sujets immunodéprimés et/ou en cas de réplication virale prolongée. Une augmentation de posologie de l'oseltamivir (150 mg bid) ne pose pas de problème de tolérance particulier. Son utilisation à double dose sur une durée plus longue (jusqu'à 10 jours) fait l'objet d'études. Des études de confirmation sont toutefois nécessaires.
- La voie parentérale est disponible pour l'oseltamivir, le zanamivir et le pérāmivir. C'est la voie à privilégier chez les sujets atteints de formes graves en réanimation, particulièrement en cas d'impossibilité de prise orale ou inhalée. La voie parentérale est également indiquée chez les patients n'évoluant pas favorablement sous un traitement oral ou inhalé.
- En l'absence de forme IV, l'administration d'oseltamivir par sonde naso-gastrique est une alternative qui peut être considérée chez les sujets inconscients mais qui doit être validée que le plan clinique. Cette voie d'administration présenterait des propriétés pharmacodynamiques équivalentes à la voie orale. Un ajustement est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
- Là encore des études de confirmation sont nécessaires.
- L'administration conjointe de deux antiviraux en traitement de première intention n'est pas à considérer *a priori* sauf cas particulier.
- La réduction de l'inféctiosité du sujet traité reste débattue et nécessite des études de confirmation.
- Il y a eu plus de 500 000 prescriptions au cours de la pandémie de 2009 en France, sans qu'il y ait eu de signal inattendu particulier de pharmacovigilance national ou international.
- Il paraît nécessaire de documenter l'efficacité des antiviraux chez le sujet âgé de plus de 65 ans, et chez le nourrisson âgé de moins de un an.

2.2.2 - Efficacité préventive

- L'efficacité en prophylaxie de contact est confirmée dans la grippe H1N1 2009 et dans la grippe saisonnière.
- Il existe un risque de sélection de variants résistants lors d'un traitement à dose prophylactique des sujets en incubation.

2.2.3 - Préemptif

Cette modalité est recommandée sur la base des arguments de limitation des résistances (voir supra).

Au total, l'expérience acquise sur les antiviraux confirme l'efficacité du traitement curatif, incite à l'utilisation de schéma adapté en termes de posologie, de voie d'administration et de durée dans des sous-groupes particuliers de la population ou en cas de formes graves. Un traitement préemptif doit être proposé aux sujets contacts du fait de risque d'émergence de résistance.

2.3 - Résumé des scénarii d'acceptation par le public et par les médecins de différentes stratégies d'utilisation des antiviraux dans un contexte de pandémie

2.3.1 - Médecins

- Les antiviraux ne bénéficiaient pas d'un *a priori* favorable du corps médical avant la pandémie et l'opinion a été peu modifiée par H1N1 2009.

- Il convient de noter l'importance de la presse médicale généraliste comme support des opinions sur les antiviraux.
- Un tiers des médecins ne prescrit pas d'antiviraux et n'en prescrira pas. La réserve principale vient d'une balance bénéfice-risque perçue comme insuffisante.
- La motivation première des prescripteurs est l'action sur le risque de complications, puis sur la durée de la maladie.
- Le groupe de travail rappelle l'importance d'étudier les déterminants de la perception médicale et de tester des stratégies d'intervention visant à augmenter l'acceptabilité des mesures préconisées.

2.3.2 - Public

- La perception du public de l'acceptabilité d'utilisation des antiviraux est inconnue en France.
- Aux Etats-Unis, l'acceptabilité des antiviraux a été très supérieure à celle du vaccin pandémique et on peut penser qu'il en est de même en France.
- Les facteurs explicatifs de l'acceptabilité sont les mêmes que pour l'acceptabilité au vaccin pandémique (Etats-Unis) :
 - inquiétude pour sa santé en cas d'infection ;
 - confiance vis-à-vis du gouvernement et du médecin prescripteur ;
 - inquiétude vis-à-vis de l'antiviral.
- Des études de confirmation sont nécessaires en France.

Au total, l'acceptabilité concernant le recours aux antiviraux dans la grippe est modeste notamment du fait d'un faible bénéfice perçu. Le groupe souligne la nécessité d'accompagner par une communication appropriée les stratégies d'utilisation d'antiviraux en situation pandémique.

2.4 - Résumé des travaux de modélisation médico-économique sur les stocks d'antiviraux pour la pandémie.

En l'état des connaissances actuelles sur l'efficacité et la péremption des antiviraux, le maintien d'un stock permanent d'antiviraux pour le traitement de 20 % à 30 % de la population est considéré comme économiquement efficace. Un travail de modélisation médico-économique adapté au contexte français et intégrant la modélisation d'un risque d'émergence de résistance est nécessaire.

2.5 - Réexamen des stratégies d'utilisation en fonction de différentes hypothèses sur la transmissibilité, la pathogénicité d'un virus grippal pandémique, et en tenant compte du risque de survenue de résistance aux antiviraux

2.5.1 - Le groupe de travail indique que les recommandations d'utilisation des antiviraux élaborées par le Comité de lutte contre la grippe ne sont pas modifiées dans leurs grands principes. En particulier, lors de la phase initiale d'endiguement correspondant à l'apparition des premiers cas sur le territoire, le traitement curatif des premiers cas et le traitement préemptif des sujets contacts seront proposés à l'ensemble des sujets (en reprenant la définition des contacts élaborés par l'InVS). Lors de la phase de circulation active, la recommandation principale d'utilisation des antiviraux est curative mais une stratégie de traitement préemptif chez les sujets contacts à risque de formes graves pourra être proposée.

Ces recommandations seront revues au moment de la survenue d'un nouveau risque pandémique.

2.5.2 - Le groupe de travail propose de considérer les situations suivantes

- Prendre deux scénarii contrastés de pandémie :
 - I) taux d'attaque clinique de 5 % et létalité augmentée chez des sujets sans facteur de risque (ex : H1N1 2009) ;
 - II) taux d'attaque clinique de 20 à 30 % et létalité importante (ex : H1N1 1918) ;
- et décliner les différentes stratégies d'utilisation dans ces deux situations.
- En faisant l'hypothèse que les connaissances acquises se transposent au virus émergent (notamment en ce qui concerne les antiviraux et la pathogénicité), mais en indiquant la nécessité d'une évaluation rapide de ces connaissances (*Mock-up study*) et de la résistance aux antiviraux.
 - En rappelant les autres mesures (barrières, vaccination) et la nécessité d'informer et de former.
 - En rappelant également que ces recommandations peuvent évoluer en fonction des connaissances sur les antiviraux.

Le groupe de travail recommande que :

- en cas de scénario pandémique de type I (H1N1 2009) la prescription des antiviraux soit faite par les médecins généralistes et la distribution par les canaux habituels ;
- en cas de scénario pandémique de type II (H1N1 1918), la séquence prescription-distribution fasse l'objet d'une organisation spécifique.

Les stratégies d'utilisation curative sont déclinées en fonction des groupes de la population concernés, de la présentation clinique (syndrome grippal simple/forme grave), du scénario pandémique (tableau 7).

Tableau 7 – Utilisation des antiviraux en traitement curatif en pandémie

Population	Présentation clinique	Scénario pandémique	Dose S = simple DB = double	Durée (en jours)	Prescription restreinte aux patients dont les symptômes sont <48 heures
Adultes et enfants sans FDR	Syndrome grippal	I II	S S	5 5	Oui ⁽¹⁾ Oui ⁽¹⁾
Adultes et enfants avec FDR, hors immunodépression ⁽²⁾	Syndrome grippal	I II	S S	5 5	Non Non
Immunodéprimés	Syndrome grippal	I II	DB DB	5 à 10 ⁽³⁾ 5 à 10	Non Non
Adultes et enfants, avec ou sans FDR, y compris femmes enceintes	Forme grave ⁽⁴⁾	I II	DB DB (voie adaptée)	5 à 10 5 à 10	Non Non

⁽¹⁾ la limite des 48h pourra être reconsidérée.

⁽²⁾ inclus grossesse, âge < 1 an, obésité.

⁽³⁾ en fonction des résultats des études en cours.

⁽⁴⁾ lorsque la gravité n'est liée qu'à une surinfection bactérienne, ce schéma est à discuter.

Le groupe préconise qu'en cas d'initiation de traitement curatif chez l'immunodéprimé, un suivi régulier de la charge virale soit effectué et qu'un changement pour un autre antiviral voire une combinaison d'antiviraux, soit discuté en fonction du résultat.

Les stratégies d'utilisation en traitement préemptif sont déclinées en fonction des groupes de la population concernés et du scénario pandémique (tableau 8).

En cas de scénario de type I (H1N1 2009), le groupe préconise une utilisation plus large du traitement préemptif chez les sujets contacts porteurs de facteurs de risque dans la mesure où l'utilisation de ces traitements ne compromet pas la doctrine de traitement curatif.

En cas de scénario de type II (H1N1 1918), le traitement préemptif serait limité à la phase d'endiguement afin de préserver le stock pour le traitement des patients pendant la phase active.

Tableau 8 - Utilisation des antiviraux en traitement préemptif chez les sujets contacts (d'un cas probable ou certain, selon définition InVS) en pandémie

Population	Scenario pandémique	Dose S = simple DB = double	Durée	Périodes pendant laquelle le traitement préemptif est proposé
Tous	I : oui II : oui	S S	5 5	Endiguement*
Adultes et enfants avec FDR hors immunodépression	I : oui II : oui	S S	5 5	Toute** Endiguement*
Immunodéprimés	I : oui II : oui	DB DB	5 à 10*** 5 à 10	Toute** Endiguement*

* Endiguement = des premiers cas (importation) à la phase initiale de la courbe épidémique (1 première semaine de dépassement des seuils indicateurs de surveillance), période pendant laquelle la progression épidémique peut être ralentie par les différentes interventions (dont antiviraux). Cette stratégie pourra être revue en fonction des informations sur la dynamique de circulation d'un nouveau virus émergent.

** Toute = pendant toute la durée de la pandémie.

*** Lorsque la gravité n'est liée qu'à une surinfection bactérienne, ce schéma est à discuter.

Le HCSP fait remarquer qu'il existe malgré tout une marge d'incertitude importante quant au déroulement possible des événements, et que les options proposées sont des orientations pour aider à la préparation et seront à réviser en situation réelle.

2.6 - Proposition de différentes options de renouvellement et de maintenance du stock d'antiviraux

La situation actuelle des stocks est décrite dans le tableau 9, ci-après.

Tableau 9 - SITUATION ACTUELLE DES STOCKS D'ANTIVIRAUX DANS LE CADRE DU PLAN PANDEMIE GRIPPALE										
	Désignation du produit	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	périmés	Stock au 23 juin
A N T I V I R A U X¹⁾	Tamiflu® 30 mg gélules ⁽³⁾		3 000		151 727			4 807 300		4 962 027
	Tamiflu® 45 mg gélules ⁽³⁾				6 430	75 955		901 900		984 285
	Tamiflu® 75mg gélules ^(4,5)	1 999 720	40 615 030	22 932 010						65 546 760
	Relenza® 5mg/dose		5 355 907	3 545 770		34 714				8 936 391
	Oseltamivir PG 30mg ^(4,6)	35 000 000								
	Oseltamivir poudre vrac ⁽⁷⁾					9,97 tonnes				9,97 soit environ 210 000 000 cp

- 1) Quantités exprimées en gélules ou comprimés – les quantités indiquées dans les colonnes correspondent aux quantités retirées des stocks pour péremption.
- 2) Quantités exprimées en tenant compte d'une part, de l'attrition du stock liée aux péremptions et d'autre part, des livraisons étalées jusqu'en 2011 (pour éviter l'effet de péremption en bloc) - les stocks sont appelés à fluctuer en raison des opérations en cours de remontée des stocks déployés en établissements de santé et dans les zones de défense.
- 3) Les stocks de Tamiflu® 30 et 45 mg répartis dans les établissements de santé ont été laissés sur place pour utilisation.
- 4) Un traitement par Tamiflu® 75 mg ® = 10 comprimés (une boîte de 10 cp) – Un traitement par OPG 30 mg ® = 25 comprimés (5 boîtes de 5 cp).
- 5) Sur proposition de l'Afssaps, possibilité d'extension de durée d'utilisation du Tamiflu® 75 mg pour 2 années supplémentaires au-delà de la péremption initiale (5 ans) dans le cadre du QRSSN (programme Qualité et Renouvellement des Stocks Stratégiques Nationaux) sous réserve de dispositions réglementaires lourdes et coûteuses (ré-étiquetage des boîtes, changement de notice, le tout sous couvert de l'article L3131-1).
- 6) La durée de péremption de l'OPG30 cp est d'une année à partir de la date de fabrication. Cette durée de péremption devrait être prolongée de 2 années par l'Afssaps mais le fabricant (pharmacie centrale des armées) a déposé récemment un dossier pour porter cette extension de durée d'utilisation à 3 ans.
- 7) Péremption de la poudre en vrac après prolongation de la durée d'utilisation au-delà de la péremption initiale (qui était de 5 ans): validité jusqu'en 2014.
Objectif cible pour les antiviraux : 33 millions de traitements adultes (objectif jamais atteint pendant la pandémie grippale – seuil maximal atteint était de 64%).

- ***Le groupe a émis le souhait que différentes options soient considérées concernant le renouvellement du stock :***
 - Option 1 : maintien du stock pour 20 à 30 % de la population, avec extension d'un stock pour le traitement par voie IV de 1 % de la population.
 - Option 2 : maintien d'un stock pour une proportion de sujets à traiter plus faible (10 % de la population) et constitution d'un stock complémentaire per-épidémique adapté aux besoins. Ce stock devrait inclure l'extension pour le traitement par voie intraveineuse d'un pourcent de la population.

Cette option impose :

 - de définir des priorités en attente de reconstitution du stock, concernant le traitement des formes graves et le traitement préemptif des sujets à risque de formes graves, impliquant le dimensionnement des populations à risque ;
 - de définir les outils et les modalités pour une reconstitution du stock pendant la pandémie, en particulier modes de surveillance, processus de décision, délais d'approvisionnement.
 - Le choix entre ces deux modalités nécessite une analyse économique qui n'est pas du champ de compétence du groupe de travail.
 - Le groupe pense que cette réflexion pourrait être conduite au niveau européen.
- ***En l'attente de données cliniques confirmatoires sur l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase par voie intraveineuse, et en raison de profils de sensibilité différents au zanamivir et à l'oseltamivir, le groupe recommande que le stock de traitement par voie intraveineuse contienne ces deux produits. Du fait d'un profil de sensibilité identique à celui de l'oseltamivir, le groupe ne recommande pas à ce jour la constitution d'un stock de peramivir.***
- ***Quelle que soit l'option retenue, le groupe souligne la nécessité d'une communication adaptée vers le grand public et les professionnels de santé expliquant les modalités de constitution et d'utilisation du stock.***

ANNEXE – INTERETS DECLARES PAR LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Isabelle Bonmarin	Pas d'intérêt déclaré
Jean-Paul Boutin	Pas d'intérêt déclaré
Fabrice Carrat	A été consultant auprès du laboratoire Roche pour la constitution du dossier d'extension de la demande de remboursement aux personnes âgées vivant en institution pour le Tamiflu®, entre 2005 et 2007. A été invité jusqu'en 2008, par le laboratoire Roche à différents congrès médicaux, en tant qu'auditeur. A participé en 2010 à un groupe de réflexion stratégique sur la vaccination antigrippale organisé par GlaxoSmithKline.
Christian Chidiac	A participé à un groupe d'experts sur la grippe du laboratoire Roche (arrêt en 2009). A été invité par Roche à différents congrès dont l'ESWI en 2009 et <i>Option for Control of Influenza</i> en 2010. Participe au comité scientifique du GEIG.
Christos Chouaid	Pas d'intérêt déclaré
Sabine Henry	Pas d'intérêt déclaré
Bruno Lina	A bénéficié de contrats de recherche pour son unité de la part de Sanofi-Pasteur (études sur les vaccins antigrippaux), et Roche (études sur les antiviraux). A contribué à des études ayant bénéficié d'un financement ou de la fourniture des antiviraux par GlaxoSmithKline et Roche. A été invité à des congrès par Roche (<i>Options for the Control of Influenza VI</i>, Toronto (2007), <i>Third European Influenza Conference</i>, Villamouira (2008), <i>Options for the Control of Influenza VII</i>, Hong Kong (2010)) ou comme orateur lors d'un symposium Sanofi-Pasteur (<i>Options for the Control of Influenza VI</i>, Toronto (2007), et d'un symposium Roche (<i>Third European Influenza Conference</i>, Villamouira (2008) et <i>Options for the Control of Influenza VII</i>, Hong Kong (2010). A participé à un groupe international d'experts sur la grippe pour les laboratoires Roche (antiviraux), GSK (diagnostic et vaccin), Novartis (vaccin). A participé à un groupe d'experts français sur la grippe du laboratoire Roche (antiviraux) et du laboratoire GSK (vaccin). Fait partie d'un <i>Data monitoring committee</i> pour Biocryst (antiviraux). Est membre d'ESWI et président du conseil scientifique du GEIG.
Corinne Le Goaster	Pas d'intérêt déclaré
Daniel Lévy-Bruhl	Pas d'intérêt déclaré
Jean-Claude Manuguerra	A été invité en tant qu'auditeur à des congrès par Roche (<i>Options for the Control of Influenza VI</i>, 2008). A été invité par le Collège canadien des directeurs des services de santé pour "Health Professionals' Roundtable for Strategy" (2009) -

Isabelle Morer	Pas d'intérêt déclaré
Henri Partouche	Pas de lien d'intérêt avec les laboratoires commercialisant des antiviraux. Membre depuis 2006 du bureau et du conseil d'administration de « Sophia Fondation d'entreprise Genevrievier » dont l'objectif est la promotion de la qualité scientifique et pédagogique des programmes de formation proposés aux professionnels de santé.
Christian Perronne	Pas d'intérêt déclaré
Isabelle Robine	Pas d'intérêt déclaré
Sylvie van der Werf	A bénéficié de contrats de recherche pour son unité de la part de GlaxoSmithKline sur un sujet autre que la grippe. Est co-inventeur d'un brevet co-propriété de l'Institut Pasteur et GlaxoSmithKline sur un sujet autre que la grippe. A contribué à des études ayant bénéficié d'un financement ou de la fourniture des antiviraux par GlaxoSmithKline et Roche. A été invitée à des congrès par GlaxoSmithKline en tant qu'auditeur (<i>Options for the Control of Influenza VI</i>, Toronto (2007), <i>Third European Influenza Conference</i>, Villamoura (2008) ou comme orateur (<i>Vaccine Congress</i>, Vienne (2010)). Est membre d'ESWI, membre du conseil scientifique du GEIG et vice-présidente du réseau des Grog.

GLOSSAIRE

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence régionale de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Antiviraux
CDC	<i>Center for Diseases control and prevention</i> (Atlanta, USA)
CLCG	Comité de lutte contre la grippe
CNGE	Collège national des généralistes enseignants
CNR	Centre national de référence des Corynebactéries toxigènes
CoPan Flu	<i>Cohort for Pandemic Influenza</i>
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
DGS	Direction générale de la santé
Drees	Direction de la recherche, de l'évaluation et des études statistiques
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Stockholm - Suède)
Ehpad	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EI	Evénements indésirables
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Eprus	Etablissement de préparation et de réponse aux <i>urgences sanitaires</i>
ESWI	<i>European Scientific Working group on Influenza</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDR	Facteur de risque
FMC	Formation médicale continue
GEIG	Groupe d'expertise et d'information sur la grippe
Grog	Groupes régionaux d'observation de la grippe
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
INA	Inhibiteurs de la neuraminidase
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche scientifique
InVS	Institut de veille sanitaire
IV	Intraveineux
MdS	Maître de stage
MEP	Mode d'exercice particulier
OIE	Observatoire international des épizooties
OMS	Organisation mondiale de la santé
Oscour	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences

PCR	Amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne "amplification en chaîne par polymérase" (cf. JO du 23 novembre 2006 ou le site de "France termes")
PGR	Plan de gestion de risque
PMSI	Programme médicalisé des systèmes d'information
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RNB	Revenu national brut
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
SFMG	Société française de médecine générale
URML	Union régionale des médecins libéraux

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
SAISINE	7
GROUPE DE TRAVAIL	9
Composition	9
Personnes auditionnées	9
Modalités de travail	9
Déclarations publiques d'intérêts	10
ETAT DES LIEUX	11
1 - Epidémiologie	11
1.1 - Concernant la grippe à virus A(H1N1)2009 au niveau national et international	11
1.2 - Concernant la grippe à virus A(H5N1). Situation internationale	11
1.2.1 – <i>Epizootie</i>	11
1.2.2 – <i>Epidémie humaine</i>	11
1.2.3 – <i>Cas groupés et transmission humaine</i>	12
2 - Virologie et résistance aux antiviraux	17
2.1 - Les antiviraux contre la grippe et les mécanismes de résistance : Amantadanes (amantadine et rimantadine)	17
2.2 - Inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : zanamivir, oseltamivir, peramivir	18
2.3 - Combinaison d'antiviraux	20
2.4 - Autres antiviraux à venir	20
Références	21
3 - Actualisation des connaissances sur les inhibiteurs de neuraminidase dans la grippe saisonnière	23
3.1 - Traitement précoce et réduction de transmission dans la grippe saisonnière	23
3.2 - Efficacité des traitements antiviraux : traitement prophylactique et traitement « pré-emptif »	24
3.3 - Efficacité des traitements antiviraux pour la prévention des complications de la grippe – actualisation	24
Références	25
4 - Utilisation et efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) dans le traitement et la prophylaxie de la grippe A(H1N1) 2009	27
4.1 - Les inhibiteurs de la neuraminidase ont-ils été cliniquement efficaces dans le traitement de la grippe pandémique A(H1N1)2009 dans la population générale ?	27
4.2 - Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) ont-ils été cliniquement efficaces dans le traitement de la grippe pandémique A(H1N1)2009 au cours de la grossesse ?	29

4.3 - Les inhibiteurs de la neuraminidase ont-ils été cliniquement efficaces dans le traitement de la grippe A(H1N1)2009 chez les immunodéprimés ?	30
4.4 - Quel est l'impact des inhibiteurs de la neuraminidase utilisés en curatif sur l'excrétion virale de A(H1N1)2009 ?	30
4.5 - Quelle est l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase utilisés en prophylaxie de la grippe A(H1N1)2009 ?	31
4.6 - La posologie de l'oseltamivir retenue par l'AMM est-elle adaptée au traitement de formes graves de grippe ?	31
4.7 - Comment administrer les INA chez les patients sévères de réanimation ?	33
4.7.1 – Oseltamivir	33
4.7.2 – Zanamivir	33
4.7.3 - Peramivir IV	34
4.8 - Conclusion sur l'efficacité des INA dans la grippe A(H1N1) 2009	34
Références	35
5 - Pandémie A(H1N1)v - Bilan des données nationales et internationales de pharmacovigilance des médicaments antiviraux	39
5.1 - Suivi de pharmacovigilance renforcé	39
5.2 - Données de pharmacovigilance issues du suivi national Tamiflu® – oseltamivir PG (CRPV de Lyon)	39
5.2.1 - Bilan de pharmacovigilance (PV) entre le 1 ^e octobre 2009 et le 26 avril 2010	39
5.2.2 - Evénements indésirables « d'intérêt »	40
5.3 - Données de pharmacovigilance issues du suivi national Relenza® - zanamivir IV (CRPV de Saint-Etienne)	40
5.3.1 - Bilan de pharmacovigilance (PV) entre le 1 ^e octobre 2009 et le 30 avril 2010	41
5.4 - Données internationales de pharmacovigilance – Tamiflu® (EMA – 22 th pandemic pharmacovigilance update)	41
5.4.1 - Bilan de pharmacovigilance entre le 1 ^e avril 2009 et le 8 août 2010 (Eudravigilance)	41
5.5 - Conclusions (Commission nationale de PV – juillet 2010)	42
6 - Acceptabilité, perception chez les professionnels de santé et dans la population générale	44
6.1 - Enquête auprès des médecins généralistes	44
6.1.1 - Contexte	44
6.1.2 - Résumé de la méthode	45
6.1.3 - Résumé des résultats	45
Pratiques déclarées	45
Opinions	45
Information et recommandations	45
Facteurs associés à la prescription (déclarée) d'antiviraux	46
6.1.4 - Discussion et conclusion	46

6.2 - Acceptabilité des inhibiteurs des neuraminidases (INA) pendant la pandémie de grippe A(H1N1)2009. Population générale	47
Références	47
7 - Médico-économie de la constitution de stocks d'antiviraux pour la pandémie	49
Références	50
SYNTHESE ET RECOMMANDATIONS DU HCSP	51
1 - Rappel des questions posées	51
2 - Synthèse	51
2.1 - Résumé de la situation épidémiologique vis-à-vis des risques H1N1 2009, H5N1 et d'autres virus grippaux	51
2.1.1 - A(H1N1)2009	51
2.1.2 - A(H5N1)	51
2.1.3 - Autres virus grippaux	51
2.2 - Résumé des effets de différentes modalités d'utilisation curative, préventive et préemptive des inhibiteurs de la neuraminidase tenant compte des connaissances acquises pendant la pandémie A(H1N1) de 2009	51
2.2.1 - Efficacité curative	51
2.2.2 - Efficacité préventive	52
2.2.3 - Préemptif	52
2.3 - Résumé des scénarios d'acceptation par le public et par les médecins de différentes stratégies d'utilisation des antiviraux dans un contexte de pandémie	52
2.3.1 - Médecins	52
2.3.2 - Public	53
2.4 - Résumé des travaux de modélisation médico-économique sur les stocks d'antiviraux pour la pandémie	53
2.5 - Réexamen des stratégies d'utilisation en fonction de différentes hypothèses sur la transmissibilité, la pathogénicité d'un virus grippal pandémique, et en tenant compte du risque de survenue de résistance aux antiviraux	53
2.5.1 - Le groupe de travail indique	53
2.5.2 - Le groupe de travail propose	54
2.6 - Proposition de différentes options de renouvellement et de maintenance du stock d'antiviraux	56
ANNEXE	59
GLOSSAIRE	61
TABLE DES MATIERES	63

TABLEAUX & FIGURES

Tableau 1 - Cas humains par pays de 2003 à juillet 2010 et présence d'épizootie de 2003 à juillet 2010	15
Tableau 2 - Liste de mutations associées à la résistance	19
Tableau 3 - Synthèse de l'efficacité des INA en traitement curatif pour la réduction de la transmission dans la grippe saisonnière	23
Tableau 4 - Comparaison des proportions de notifications et de prescriptions par classe d'âge	40
Tableau 5 - Tamiflu® : distribution de cas rapportés par groupe d'âge	41
Tableau 6 - Tamiflu® / oseltamivir : nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs événements indésirables par type de troubles (1 ^{er} avril 2009 – 8 août 2010, EEA)	42
Tableau 7 - Utilisation des antiviraux en traitement curatif en pandémie	55
Tableau 8 - Utilisation des antiviraux en traitement préemptif chez les sujets contacts (d'un cas probable ou certain, selon définition InVS) en pandémie	56
Tableau 9 - Situation actuelle des stocks d'antiviraux dans le cadre du plan pandémie grippale	57
Figure 1 - Distribution mensuelle des cas humains de grippe A(H5N1) dans le monde selon la date de début des signes et moyenne mobile sur 2 mois. 2003 – 1 ^{er} juillet 2010	16
Figure 2 - Cas aviaires et humains d'infection par A(H5N1), 01/01 – 01/07/2010	16

Pandémie grippale

Stocks stratégiques nationaux d'antiviraux

Utilisation et dimensionnement

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 19 avril 2010 par le directeur général de la santé pour ce qui concerne la stratégie d'utilisation des antiviraux et le dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux dans le cadre d'une pandémie grippale.

Dans ce rapport, le groupe de travail de la Commission spécialisée maladies transmissibles (CSMT) du HCSP fait le point des connaissances sur les antiviraux notamment en termes d'efficacité et de résistance, aborde les aspects d'acceptation des recommandations de prescription des antiviraux par les médecins et par la population générale et réexamine les stratégies d'utilisation des antiviraux en contexte de pandémie grippale, en envisageant divers scénarii. Une recommandation argumentée en vue du renouvellement éventuel des stocks nationaux est présentée, en précisant notamment la nécessité de disposer de stock de zanamivir et de formes administrables par voie intraveineuse.

De plus, le Haut Conseil de la santé publique insiste sur la nécessité d'une communication adaptée vers les professionnels de santé et le grand public en expliquant les modalités de constitution et d'utilisation du stock.