

Utilisation des antiviraux en extra-hospitalier en période de grippe saisonnière

Collection
Avis et Rapports



COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES

**Utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier
pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en
période de circulation des virus de la grippe saisonnière**

Rapport du groupe de travail

9 novembre 2012

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
Contexte	7
1 - Données de la littérature	7
1.1 - Principales études ayant servi à l'évaluation des inhibiteurs de la neuraminidase (INA)	7
1.2 - Synthèse de la littérature réalisée par l'InVS en octobre 2009	23
1.3 - Données actualisées de la littérature depuis 2009	23
1.3.1 - <i>La seule publication institutionnelle mise à jour depuis 2009 est celle du CDC datant de janvier 2011</i>	23
1.3.2 - <i>Les méta analyses et Etudes contrôlées randomisées récents</i>	25
1.4 - Evaluation du service médical rendu (SMR) de l'oseltamivir en traitement curatif de la grippe en période de circulation des virus (grippe saisonnière) et lors de pandémie grippale	27
2 - Résistance aux antiviraux	29
2.1 - Inhibiteurs de M2	29
2.2 - Inhibiteurs de Neuraminidase	29
3 - Antiviraux - Données de tolérance	33
4 - Evaluation de l'utilisation des antiviraux au travers de la surveillance de la grippe en France	35
5.1 - Utilisation des antiviraux en chimioprophylaxie	35
5.2 - Utilisation des antiviraux en curatif	35
5 - Diagnostic rapide de la grippe	36
6 - Synthèse et recommandations	38
6.1 - Synthèse	38
6.2 - Recommandations	39
ANNEXES	41
GLOSSAIRE	45
Table des matières	46

SAISINE



Ministère du travail, de l'emploi et de la santé

Secrétariat d'état à la santé
Direction générale de la Santé
Sous-direction prévention des risques infectieux

n°49

000029



Paris, le 27 FEB. 2012

**Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique**
18 place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine urgente du Haut Conseil de la santé publique relative à la prise en charge des patients par des antiviraux en période de circulation du virus grippal H3N2.

Au vu des données épidémiologiques disponibles sur l'épidémie de grippe liée au virus A(H3N2), en particulier l'augmentation des épisodes de cas groupés d'infections respiratoires aiguës basses dans les collectivités de personnes âgées, il convient d'être en mesure de transmettre aux professionnels de santé concernés des recommandations concernant la prise en charge des patients suspects de grippe et de leur entourage, notamment les personnes présentant des facteurs de risque particuliers.

Je souhaite que le HCSP se prononce à cet égard sur le besoin éventuel d'actualisation des préconisations du Guide des conduites à tenir devant des infections respiratoires aiguës basses dans les collectivités de personnes âgées (CSHPF novembre 2005).

En conséquence, je vous demande en urgence de bien vouloir émettre un avis sur les points suivants :

- prise en charge des patients suspects de grippe dans les collectivités de personnes âgées : vous préciserez les mesures à recommander pour les sujets contacts et notamment la mise ou non sous traitement antiviral en post-exposition ;
- utilisation des antiviraux chez les patients en extra hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition.

Le pic étant attendu autour de la fin février-début mars, je vous remercie de bien vouloir apporter les premiers éléments de réponse à cette saisine sous huitaine pour les personnes âgées en collectivité.

Le Directeur Général de la Santé,

Dr Jean-Yves GRALL

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Elsa BOHER, ANSM

Isabelle BONMARIN, InVS

Christian CHIDIAC, HCSP-CSMT

Emmanuel DEBOST, HCSP-CSMT

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV

Alexis JACQUET, ANSM

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Charles-Edouard LUYT, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Isabelle MORER, ANSM

Elisabeth NICAND, HCSP-CTV

Henri PARTOUCHE, HCSP-CTV

Hélène PEIGUE-LAFEUILLE, HCSP-CSMT, présidente du groupe de travail

Christian PERRONNE, HCSP-CSMT, président de la CSMT

Sylvie VAN DER WERF, CNR Virus Influenzae

Déclarations publiques d'intérêt

Pas de lien d'intérêt déclaré sur ce thème au Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

Contexte

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) avait été saisi par le Directeur général de la santé le 27 février 2012 afin d'émettre un avis sur les points suivants :

- la prise en charge des patients suspects de grippe dans les collectivités de personnes âgées pour la saison 2011-2012 ;
- l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra hospitalier pour le traitement curatif et le traitement en post-exposition.

Ces avis concernaient la prise en charge des patients en période de circulation des virus de la grippe saisonnière, en dehors de tout contexte pandémique.

Dans son avis du 5 mars 2012 rendu en urgence, le HCSP a émis un avis sur la première partie de cette saisine et indiqué, concernant la seconde partie, que « l'émission de recommandations spécifiques éventuelles de l'utilisation de ces antiviraux dans ces situations nécessite un travail approfondi d'analyse de toutes les données disponibles et qu'il ne pourra y être répondu que dans un deuxième temps. »¹.

L'argumentaire concernant l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier dans la population générale et dans les collectivités pour le traitement curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière est détaillé dans ce rapport.

1 - Données de la littérature

1.1 - Principales études ayant servi à l'évaluation des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) pour l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) menées avant la pandémie de grippe A(H1N1)pdm09

Elles sont résumées de manière synthétique dans le tableau ci-dessous.

¹ Haut Conseil de la santé publique. Avis du 5 mars 2012 relatif à l'utilisation des antiviraux en période de circulation du virus grippal A(H3N2) pendant l'hiver 2011-2012. Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120305_antivirh3n2.pdf (consulté le 05/11/2012).

Inhibiteurs de la neuraminidase et grippe saisonnière
Revue de la littérature (études princeps)

Tableau 1 - Oseltamivir, Tamiflu® : études en curatif

Auteur, année	Méthodologie Critères évaluation	Traitement	Population	Résultats	Commentaires
Treanor JJ, JAMA, 2000 ; 283 : 1016-24	Randomisée, contrôlée, vs placebo, double insu Critères d'évaluation : durée et sévérité de la maladie, grippe documentée (culture + et/ou sérologie)	Os 75 mg bid ² (n=211) vs Os 150 mg bid (n=209), vs placebo (n=209)	ILI. ³ Sujets sains, non vaccinés dans les 12 mois Age : 18-65 ans Age médian : 32 ans Janvier-mars 1998 60 centres USA.	<p><u>Grippe documentée</u> : 374/627 (59,6 %) ; 343 A(H3N2). 299 cultures positives.</p> <p><u>Grippe documentée</u> : - réduction significative de plus de 30 % de la durée avec Os 75 mg bid (médiane 71,5h, $P < 0,001$) et Os 150 mg bid (durée médiane 69,9h, $P = 0,006$) vs placebo (durée médiane 100,3h). - réduction de la sévérité de la maladie : 38 % pour Os 75 mg bid, $P < 0,001$) et 35 % pour Os 150 mg bid, $P < 0,001$, versus placebo. - réduction du délai de retour à l'état de santé de base et retour à une activité normale : 2-3 jours pour les pts traités versus placebo, $P \leq 0,05$</p>	<p>Pas de supériorité de Os 150 mg bid sur 75 mg bid.</p> <p>Os : réduction significative des bronchites et sinusites (7 % vs 15 %, $P = 0,03$), et du recours aux antibiotiques, $P = 0,05$).</p> <p>Pas de réduction du portage viral significative pour Os vs placebo, à J1, J3, J5, J7.</p>

² Os : Oseltamivir ; Bid : *bis in die* (2 fois par jour)

³ ILI : *Influenza-like illness* : syndrome pseudo grippal, ou ressemblant à la grippe sans avoir recherché les virus grippaux

<p>Nordstrom BL, Curr Med Res Opin 2005 ;21 :761-68</p>	<p>Etude de cohorte, rétrospective, USA, Caisse assurance maladie UHC (United Health-Care).</p> <p>Critères d'évaluation : diagnostic de pneumonie, prescription d'un antibiotique, ou hospitalisation dans les 30 jours suivant un syndrome grippal traité par Os.</p>		<p>113 470 patients repérés, 11 632 avec ILI traités par Os, 60 427 avec ILI non traité par OS, et 17 133 pts traités par Os sans diagnostic d'ILI. Age moyen : 28,3-39,6 selon les groupes.</p>	<p>Chez les patients avec ILI, Os réduit le risque : - de pneumonie : RR 0,72 (IC95%, 0,60-0,86) - de prescription d'antibiotique : RR 0,89 (IC95%, 0,86-0,93) - d'hospitalisation : RR 0,74 (IC95%, 0,61-0,90).</p>	<p>Réduction du risque de pneumonie, de prescription d'antibiotiques, et d'hospitalisation.</p> <p>Etudes basées sur les recours au système de santé, sans vérification des dossiers médicaux.</p>
<p>Nicholson KG, Lancet 2000;355:1845-50</p>	<p>Etude prospective, randomisée, contrôlée vs placebo, en double insu,</p> <p>Critères d'évaluation : délai de résolution de la maladie chez les patients avec grippe documentée (culture ou sérologie).</p>	<p>Os 75 mg bid (243), vs 150 mg bid (245), vs placebo (238).</p>	<p>ILI Sujets sains, non vaccinés ≤ 12 mois). Age médian : 37 ans. Influenza A : 96 % Janvier à mars 1998, Europe, Canada et Chine.</p>	<p>Grippe confirmée : 475/726 (66 %). <u>En ITT</u> : réduction significative de la durée de la maladie de 29 h (25 % de réduction) ; durée médiane de 87,4 h [95% IC 73,3-104,7], $P=0.02$) avec Os 75mg et de 35 h (réduction de 30 %), 81,8 h [68,2-100,0], $P=0.01$) avec Os 150mg <i>versus</i> placebo 116,5 h [101,5-137,8].</p> <p><u>Grippe documentée</u> : réduction significative de la durée de la maladie, de la sévérité pour Os 75 [95% CI 73,3-104,7], $P=0,02$] et</p>	<p>Pour les patients traités ≤ 24h après le début des signes, la réduction d'amélioration des symptômes est plus marquée : 43h (37 % de réduction) et 47h (40 %) avec Os 75 mg et 150 mg respectivement <i>versus</i> placebo (75mg 74,5h [68,2–98,0], $P=0.02$; 150mg 70,7h [54,0–89,4], $P=0.01$; placebo 117,5 h [103,0–143,8].</p> <p>Réduction du portage viral nasal à 24 h pour Os vs placebo. Réduction du recours</p>

				Os 150 vs placebo [IC95% 68,2–100,0], p=0,01, ainsi que des délais de retour à un sommeil normal, normalisation de la toux, une activité normale, l'apyrexie.	aux antibiotiques : non significativement réduite dans le groupe Os.
Kaiser L, Arch Intern Med 2003 ; 163 :1667-72	Méta-analyse 10 études prospectives, randomisées, contrôlée vs placebo, double insu, Critère d'évaluation : complication des voies respiratoires basses requérant la prescription d'antibiotiques (bronchite, LRTI, pneumonie) survenant au moins 48h après le début du traitement.	Os 75 mg bid vs placebo	ILI, virus prédominant A(H3N2). Documentation culture ou sérologie. Age médian : 42 ans Hémisphère Nord, Sud, USA. 3591 adultes et adolescents (2033 sous Os et 1541 sous placebo) Grippe documentée : 68 % (12 % B ; 88 % A)	<u>Grippe documentée :</u> - réduction de 26,7 % du recours aux antibiotiques toutes causes sous Os vs placebo (14,0 % vs 19,1 % ; $P < 0,001$). - réduction de l'incidence des complications respiratoires basses nécessitant antibiotiques de 55 % (4,6 % vs 10,3 % ; $P < 0,001$). - réduction de 34 % des complications respiratoires basses chez les sujets à risque (18,5 % vs 12,2 % ; $P = 0,02$). - réduction des hospitalisations toutes causes (0,7 % vs 1,7 % ; $P = 0,02$) <u>Grippe non documenté :</u> pas de différence entre Os et placebo.	Pas d'étude spécifique pneumonie bactérienne

<p>Aoki FY J Antimicrobial Chemother 2003 ;51 :123-29</p>	<p>Etude ouverte, multicentrique, internationale, exploratoire. Confirmation au laboratoire par culture (J3) et sérologie (Ac x 4).</p> <p>Critère principal d'évaluation : durée de la maladie en fonction du délai de mise sous traitement antiviral, en cas de grippe confirmée.</p> <p>Autres critères : sévérité de la maladie, délai de résolution de la fièvre, délais de retour à un état de santé, une activité normale.</p>	<p>Os 75 mg bid, 5 j.</p>	<p>Sujets ≥ 13-70 ans. Age médian : 40 ans. Couverture vaccinale : 8 % Saison grippale 1999-2000 Patient avec syndrome grippal ≤ 48h. grippe documentée : 67 %</p>	<p>Le traitement le plus précoce est significativement associé à la durée de la maladie la plus courte $P < 0,0001$. Un traitement ≤ 12h réduit la durée médiane de la maladie de 3,1 j supplémentaires par rapport au traitement débuté à 48h. Pour tout traitement débuté 6h plus tôt, le gain sur la durée de la maladie est d'environ 10 h. Un traitement précoce est également associé à un plus court délai de retour à un état de santé normal ($P = 0,0001$), une activité normale ($P = 0,0001$), une réduction de la période fébrile ($P = 0,0115$) et à la sévérité de la maladie ($P = 0,0023$).</p>	
---	---	---------------------------	--	--	--

Tableau 2 - Oseltamivir, Tamiflu® : études en prophylaxie

Auteur, année	Méthodologie Critères évaluation	Traitement	Population	Résultats	Commentaires
Bowles SK, J Am Geriatr Soc 2002 ; 50: 608-16	Etude de cas, en centre de long séjour. Critère d'évaluation : arrêt de la propagation de l'épidémie en centre de long séjour.	Utilisation de l'Os dans le traitement et prophylaxie de la grippe documentée en long séjour. Un établissement : amantadine en prophylaxie et Os en curatif 9 autres établissements (10 épidémies) : Os en prophylaxie et en curatif	Ontario (Canada), 10 centres, en période épidémique, A(H3N2) 1999-2000 Age médian : 84 ans Couverture vaccinale résidents : 94 % et personnel 86 %	Os : arrêt de l'épidémie dans 8/8 épidémies évaluables. Le traitement des résidents par Os dans les 48h réduit significativement la mise sous antibiotiques et le risque de d'être hospitalisé ou de décéder ; $P < 0,05$	
Hayden FG, J Infect Dis 2004; 189: 440-49	Etude prospective, randomisée, ouverte, en groupes parallèles, Os en prophylaxie post exposition (PEP) dans les foyers. Randomisation des contacts par foyers pour recevoir Os en curatif si ILI, ou PEP. Documentation par	Os 75 mg bid 5 j en curatif, et 75 mg od, 10 j en PEP.	USA et Europe. 277 foyers, 298 cas index (62 % documenté) et 812 cas contact	PEP : efficacité protectrice de 58,5 % (IC95%, 15,6 %-79,6 % ; $P = 0,014$) pour les foyers contre la grippe documentée et de 68,0 % (IC95%, 34,9 %-84,2 % ; $P = 0,0017$) pour les individus contacts	Pas d'émergence de virus R

	<p>prélèvements nasopharyngés pour culture et sérologie (HAI, RFC). Tous les cas index sont traités par Os.</p> <p>Critère évaluation : % de foyers avec au moins un cas secondaire documenté dans les 10 j après le début du tt du cas index.</p>				
<p>Peters PH, J Am Geriatr Soc 2001 ;49:1025-31</p>	<p>Etude randomisée, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> placebo, double insu, de prophylaxie de longue durée (6 semaines).</p> <p>Critère principal d'évaluation : survenue d'une grippe clinique virologiquement documentée (prélèvement nasopharyngés pour cultures et sérologie ; HAI et RFC).</p>	<p>Os 75 mg od <i>versus</i> placebo, 6 semaines ; début en période de circulation du virus dans la résidence (surveillance)</p>	<p>Population âgée fragile, vaccinée, dans 31 centres résidentiels, USA et Europe, hiver 1998-1999. Age moyen : 81 ans. Couverture vaccinale > 80 %</p>	<p>793/548 inclusions (272 placebo, 276 Os) ont complété l'étude. Efficacité protectrice : Grippe clinique virologiquement confirmée : placebo 12/272 (4,4 %) vs Os 1/276 (0,4 %), $P = 0,002$, soit 92 %. Population vaccinée : 91 % placebo 11/218 (5,0 %) vs Os 1/222 (0,5 %) ; $P = 0,003$, soit 91 %</p>	<p>Réduction significative des complications secondaires (bronchites, pneumonies, sinusites) : Placebo : 7/272 (2,6 %) vs Os 1/276 (0,4 %) ; $P = 0,037$, soit réduction de 86 % MAIS non significatif pour la population avec grippe confirmée laboratoire : Placebo 7/23 (30,4 %) vs Os 1/15 (6,7 %), $P = 1,14$ %) soit 86 % de réduction.</p>

<p>Hayden FG, New Engl J Med 1999 ;341 ;18 :1336-43</p>	<p>Etude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée Os <i>versus</i> placebo, prophylaxie de longue durée, pendant une épidémie.</p> <p>Critère principal d'évaluation : survenue d'un syndrome grippal confirmé au laboratoire (culture, sérologie).</p>	<p>Os 75 mg od ou bid, 6 semaines <i>versus</i> placebo</p>	<p>1562 sujets Sujets sains, 18-65 ans, enrôlés aux USA, hiver 1997-1998 Age moyen : 34,5 ans</p>	<p><u>Grippe clinique virologiquement confirmée:</u> efficacité protectrice : Os 75 mg od : 76 % (IC95% 46-91) ; $P < 0,001$ OS 75 mg bid : 72 % (IC95% 40-89) ; $P = 0,001$ 2 groupes : 74 % (IC95% 53-88), $P < 0,001$</p>	
<p>Welliver R JAMA 2001 ;285:748-54</p>	<p>Etude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée <i>versus</i> placebo, double insu, prophylaxie de courte durée chez les cas contacts dans les foyers.</p> <p>Critère principal d'évaluation : grippe clinique chez un contact d'un cas index virologiquement confirmé (portage viral nez, gorge ou taux d'Ac x 4)</p>	<p>Os 75 mg od, 10 J. Le cas index n'est pas traité.</p>	<p>76 centres Amérique du Nord, et Europe, hiver 1998-1999. Cas contacts âgé ≥ 12 ans. Age moyen des cas index : 27 ans.</p>	<p><u>Efficacité protectrice, cas index virologiquement confirmé :</u> 89 % pour l'individu : (IC95% 67-97) ; $P < 0,001$ 84 % pour les foyers : (IC95% 49-95), $P < 0,001$.</p> <p><u>Efficacité protectrice, tous cas index :</u> 89 % (IC95% 71-96) ; $P < 0,001$</p>	<p>Réduction du portage viral chez les contacts traités par Os Efficacité protectrice 89 % (IC 95% 71-96) $P < 0,001$) Pas d'émergence de résistance virale.</p>

Tableau 3 - Zanamivir, Relenza®, étude en curatif

Auteur, année	Méthodologie Critères évaluation	Traitement	Population	Résultats	Commentaires
MIST Study Group. Lancet 1998 ; 352 : 1877-81	Etude randomisée, contrôlée, <i>versus</i> placebo, double insu, Zvr. Analyse en ITT et grippe documentée (culture, Ag ou sérologie), et patients à risque. Critère principal : délai d'amélioration des principaux symptômes	Zvr ⁴ 10 mg x 2/j, 5 j	ILI ≤ 36h, patients > 12 ans, Hémisphère Sud (Australie, Nouvelle Zélande, Afrique du Sud). Hiver 1997, 455 patients (227 ZVR, 228 placebo), vaccinés non exclus,	Réduction du délai d'amélioration des symptômes : <u>ITT</u> : 1,5 (0,5-2,25), <i>P</i> = 0,011 <u>Grippe documentée</u> : 1,5 (0,5-2,25), <i>P</i> = 0,004 Grippe A : 2,0 (0-3,0) <i>P</i> = 0,015 <u>Patients à risque</u> : 2,5 (-1,0- 8,0) ; <i>P</i> = 0,048 MAIS non significatif : grippe B, patients à risque documentés	Réduction des complications chez les patients à risque 0,29 (0,13-0,64) ; <i>P</i> = 0,004, MAIS non significatif en ITT Réduction de l'utilisation d'antibiotiques chez les patients à, risque : 0,35 (0,15-0,81) ; <i>P</i> = 0,025 , MAIS non significatif en ITT.
Monto AS J Infect Dis 1999 ;180 :254-61	Etude randomisée, multicentrique, contrôlée Zvr <i>versus</i> placebo, double insu. Analyse en ITT, grippe documentée (sérologie, culture, test Ag). Critère principal d'évaluation : délai d'amélioration des principaux symptômes.	Zvr 10 mg x 2/j (n=395), 5j vs Zvr 10 mg x 4/j (n=389), 5j, vs Placebo (n=298).	Patients ≥ 12 ans ILI ≤ 48h, nov 1995-mars 1996. Exclusion patients instables, vaccinés (sauf si culture +), Age médian : 35 ans, grippe documentée : 57 % (H3N2 :	<u>Délai d'amélioration des symptômes</u> Réduction du délai d'amélioration des symptômes (Zvr 10 mg x 2): ITT : 1,0 (0,0-2,0) ; <i>P</i> = 0,012 MAIS non significatif patients à risque Si délai de mise sous traitement ≤ 30h : réduction 1,0 (20,5-2,5) ; <i>P</i> = 0,015 MAIS non significatif si	Réduction du délai d'amélioration des symptômes chez les sujets à risque si Zvr 10 mg x 4 /j : 2,75 (0,25-3,5) ; <i>P</i> = 0,042

⁴ Zvr : Zanamivir

	<p>Critères secondaires : sévérité appréciées sur score, délai de retour à une activité normale, un sommeil normal, consommation antipyrétiques.</p>		<p>48 %, A(H1N1) : 45 % et B : 9 %). 1256 patients inclus, grippe confirmée : 57 % 7 sites Amérique du Nord et Europe,</p>	<p>durée des symptômes > 30h. MAIS non significatif si Grippe documentée. Chez les patients à risque : réduction du délai seulement si grippe documentée $P = 0,016$. En ITT, seulement si Zvr 10 mg x 4/j en ITT, $P = 0,042$.</p> <p><u>Sévérité de la maladie :</u> amélioration significative du score de symptômes en ITT à J1-5 : 3,2 (11-2-5,3), $P = 0,003$ et J1-10 : 2,0 (0,3-3,7), $P = 0,024$, en cas de grippe confirmée à j1-5 : 3,9 (1,1-6,7), $P = 0,06$ à j1-10 : 2,3 (0,2-4,4), $P = 0,033$</p>	
<p>Monto AS, J Antimicrob Chemother 1999 ;44 :23-29</p>	<p>Analyse combinée de 7 études prospectives, randomisées, contrôlée Zvr vs placebo.</p> <p>Critère principal : délai d'amélioration des principaux symptômes.</p> <p>Critères secondaires : délai de retour à une activité normale, usage de médicaments à visée symptomatique,</p>	<p>Zvr 10 mg bid inhalation buccale Diskhaler®, 5j (n=1133 versus placebo (n=1102)</p>	<p>1133 patients inclus ; grippe confirmée : 70 %</p>	<p>Réduction du délai d'amélioration des symptômes En ITT : 1,0 J, $P < 0,001$ Grippe documentée : 1,0 j, $P < 0,001$ En cas de symptômes sévères, et chez les patients > 50 ans : 3 j $P < 0,001$ MAIS non significatif chez les patients à risque</p>	<p>Réduction de l'utilisation de médicaments symptomatiques : - 6 % pour le paracétamol, $P = 0,043$, et - 20 % pour antitussifs, $P < 0,001$. Réduction de l'utilisation des antibiotiques : ITT : 0,74 (0,61- 0,90), $P = 0,004$,</p>

	d'antibiotiques				Grippe documentée : 0,72 (0,57-0,90), <i>P</i> = 0,006 Patients à risque, grippe documentée : non significatif
Hayden FG New Engl J Med 1997 :337 ;874-80	Deux études parallèles, randomisées, contrôlées <i>versus</i> placebo, double insu. Critère principal : délai d'amélioration des symptômes	Zvr 6,4 mg en spray intranasal +10 mg inhalation vs 10 mg inhalation + placebo spray vs double placebo, bid, 5 j	Patients sains ≥ 18 ans (≥ 13 ans en Amérique du Nord), Age moyen : 32 ans, Amérique du Nord et Europe, 1994-95. 220 patients. Adultes, ILI ≤ 48h. Exclusion des patients vaccinés. Grippe documentée : culture positive 88-92 %, sérologie 53-64 %	<u>Délai d'amélioration des principaux symptômes : (Zvr inhalé vs placebo) :</u> ITT : - 0,7 (-1,4-0), <i>P</i> = 0,04 Grippe confirmée : - 0,8 (-1,7-0), <i>P</i> = 0,05 Fièvre à l'inclusion : - 1,4 (-2,5—0,4), <i>P</i> = 0,01 Délai traitement ≤ 30h/début symptômes : -1,9 (-2,9-0,8), <i>P</i> = 0,001 MAIS non significatif si pas de fièvre à l'inclusion, si délai de traitement > 30 h <u>Délai de retour à une activité habituelle (Zvr inhalé vs placebo) :</u> grippe confirmée, fièvre à l'inclusion : non significatif début du traitement ≤ 30h /début symptômes : -1,3 (-2,3—0,2), <i>P</i> =0,02	Le délai de retour à une activité habituelle est significativement réduit par l'association de Zvr intra nasal et inhalé : Grippe confirmée : -0,8 (-1,5-0), <i>P</i> = 0,05 En cas de traitement ≤ 30h : -1,7 (-2,7-0,6), <i>P</i> < 0,01 Pas de réduction de la durée médiane du portage nasal par Zvr inhalé.

<p>Matsumoto N, Antiviral Therapy 1999;4 ; 61-68</p>	<p>Etude randomisée, multicentrique, prospective, contrôlée <i>versus</i> placebo, double insu.</p> <p>Critère principal d'évaluation : délai d'amélioration des principaux symptômes.</p> <p>Critère secondaire : délai d'amélioration de cinq symptômes.</p>	<p>Zvr 10 mg inhalé vs Zvr 10 mg inhalé plus 6,4 mg intranasal vs placebo, bid, 5 j. Documentation par culture, PCR, ou sérologie (HAI, RFC).</p>	<p>Japon, 28 centres, adultes sains de 16 à 65 ans avec ILI, enrôlés ≤ 36h après le début des symptômes. Age moyen : 30 ans. 62,9 % grippe confirmée.</p>	<p><u>Zvr inhalé : réduction du délai d'amélioration des symptômes :</u> ITT : 3 j Traitement < 36h : 3 j Grippe confirmée : 3,5 j</p>	
<p>Kaiser L, Arch Intern Med 2000 ;160 :3234-40</p>	<p>Méta-analyse de 7 études randomisées, prospectives, contrôlées <i>versus</i> placebo, double insu.</p> <p>Critère d'évaluation : incidence d'événement respiratoire conduisant à la prescription d'antibiotiques.</p>	<p>Zvr inhalé seul ou en combinaison à Zvr intranasal, 5 j</p>	<p>3815 adultes, Age moyen : 34 ans, ILI < 2j, sains, 12 % de sujets à risque. Grippe documentée : 66 % (A : 88 %, B : 12 %). Amérique du Nord, Europe, hémisphère Sud.</p>	<p><u>Réduction du risque d'événement respiratoire et ATB, Zvr inhalé et intranasal :</u> Total : RR 0,61 (IC95% 0,44-0,84) ; VRH : RR 0,59 (IC95% 0,36-0,97) VRB : RR 0,64 (IC95% 0,38-1,08)</p> <p><u>Réduction du risque d'événement respiratoire et ATB, ZVR inhalé</u> Total : RR 0,72 (IC95% 0,57-0,91) VRH : RR 0,90 (IC95% 0,63-1,27), NS VRB: RR 0,60 (IC95% 0,42-0,85)</p>	<p>VRB : bronchites majoritairement.</p>

Tableau 4 - Zanamivir, Relenza®, étude en prophylaxie

Auteur, année	Méthodologie Critères évaluation	Traitement	Population	Résultats	Commentaires
<p>Monto AS, J Infect Dis 2002 ;186 :1582-88</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée <i>versus</i> placebo, double insu, en groupes parallèles, multicentrique, conduite dans les foyers, de prophylaxie par Zvr chez les contacts intrafamilial du cas index.</p> <p>Critère d'évaluation principal : survenue d'une grippe symptomatique, confirmée au laboratoire (culture, PCR ou sérologie) pendant la prophylaxie (1-11j) ;</p> <p>Critères secondaires : survenue d'une grippe confirmée au laboratoire (symptomatique ou asymptomatique), d'une grippe symptomatique confirmée A, d'une grippe symptomatique confirmée B, d'une grippe confirmée avec complication.</p>	<p>Zvr 10 mg inhalé od, 10 j selon randomisation du foyer, chez les cas contacts âgés de 5 ans au moins. Le cas index n'est pas traité par antiviral.</p>	<p>Foyer éligible si composé de 2-5 membres, et au moins 1 adulte \geq 18 ans, et un enfant 5-17ans Exclusion des contacts symptomatiques. Documentation de la grippe chez les cas index : sérologie (J1-28), prélèvement nasopharyngé ou aspiration pour culture et/ou PCR. Chez les contacts, sérologie à J1-28, et prélèvement nasopharyngés à J2-3 en cas de symptômes. Amérique du Nord, Europe, Australie,</p>	<p>487 maisonnées randomisées (245 placebo, 245 Zvr). 4 % des maisonnées sous Zvr <i>versus</i> 19 % sous placebo ont un contact qui développe une grippe symptomatique confirmée $P < 0,001$. Efficacité protectrice : 81 % (IC95% 64 %–90 %) en ITT, et 79 % (IC95% 57-89) $P < 0,001$ en cas d'index virologiquement confirmé.</p> <p>Efficacité protectrice pour les contacts individuels : 82 % (IC95% 68-90), $P < 0,001$ en ITT et 80 % (IC95%, 61-90), $P < 0,001$ en cas d'index virologiquement confirmé.</p> <p>Efficacité protectrice pour la grippe A de 78 % et 79 % pour le foyer et l'individu respectivement, pour la grippe B de 85 % et 87 % pour le foyer et l'individu respectivement.</p>	

			Nouvelle Zélande, Afrique du Sud, 2000-2001. 1291 contacts randomisés (630 placebo, 661 Zvr = population ITT)		
Monto SA, JAMA 1999 ;282 :31-35	Etude randomisée, contrôlée vs placebo, double insu. Critère d'évaluation : survenue d'une infection grippale confirmée par sérologie et/ou culture positive. Survenue ILI	Zvr 10 mg inhalé, od, pendant 4 semaines, en période de circulation virale.	Adultes : 18-64 ans. Deux universités Nord Américaines (Missouri, Michigan), 1997, 554 placebo et 553 Zvr. Prélèvements de sérums à la randomisation et en fin d'étude. Suivi chaque semaine avec remise d'une nouvelle carte journalière et d'une semaine de traitement.	<u>Efficacité protectrice :</u> Grippe confirmée : 67 % (IC95% 39-83), $P < 0,001$ Grippe confirmée avec fièvre : 84 % (IC95% 55-84) $P = 0,01$ Grippe avec ou sans symptômes : 31 % (IC95% 4-50) $P = 0,03$	

<p>LaForce G, Clin Ther 2007 ;29 :1579-90</p>	<p>Etude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, double insu.</p> <p>Critère principal, d'évaluation : survenue d'une grippe symptomatique pendant la prophylaxie, confirmée virologiquement (culture et/ou sérologie).</p>		<p>Adultes et adolescents vivant en communauté ≥ 12 ans et à risque élevé de complication grippale</p>	<p>3363 sujets enrôlés, Age moyen :60,4 ans. Risque relatif de développer une grippe : RR 0,17 (IC95% 0,07-0,44) ; $P < 0,001$, efficacité protectrice de 83%</p>	<p>Réduction du risque de développer une complication : RR 0,12 (IC95%, 0,02-0,73) ; $P = 0,042$, efficacité protectrice : 88%</p>
<p>Hayden FG New Engl J Med 2000 343 ;18 :1282- 89</p>	<p>Etude prospective, randomisée, contrôlée <i>versus</i> placebo. Prélèvements chez les cas index (J1 et J5, et chez leurs cas contacts dans les 2-3 j.</p> <p>Critère principal d'évaluation : proportion de familles dans lesquelles un membre initialement en bonne santé développe une grippe symptomatique confirmée A ou B</p>	<p>Cas index : Os 75 mg bid, 5j. Familles : Os 75 mg od, 10 j <i>versus</i> placebo. Tout membre de la famille âgé d'au moins 5 ans est éligible à l'étude.</p>	<p>15 centres, USA, Canada, UK, Finlande oct 1998 à avril 1999. Enrôlement de familles de 2-5 membres, et au moins un enfant âgé de 5 ans ou plus.</p>	<p>337 familles randomisées. Age moyen cas index : 18,9-20,0 ans, Age moyen cas contacts 26,5-25,9 ans.</p> <p><u>Grippe symptomatique :</u> ITT : RR 0,21 (0,11–0,43) ; $P < 0,001$; efficacité 79 % Cas index positif : RR 0,28 (0,13–0,58) ; $P < 0,001$; efficacité 72 % Cas index négatif : RR 0,13 (0,02–0,72) $P = 0,04$; efficacité 87 %</p> <p><u>Grippes symptomatiques et asymptomatiques :</u> ITT RR 0,47 (0,30–0,73) ; $P = 0,001$; efficacité 53 % Cas index positif RR : 0,52 (0,32–0,85) ; $P = 0,014$; efficacité 48 %</p>	

Références des tableaux 1 à 4

- [1] Treanor JJ, *et al.* Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA, 2000; 283(8): 1016-24.
- [2] Nordstrom BL, *et al.* Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. Curr Med Res Opin 2005; 21:761-68.
- [3] Nicholson KG, *et al.* Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet 2000; 355:1845-50.
- [4] Kaiser L, *et al.* Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003; 163: 1667-72.
- [5] Aoki FY, *et al.* Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. J Antimicrob Chemother. 2003; 51(1):123-29.
- [6] Bowles SK, *et al.* Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 608-16.
- [7] Hayden FG, *et al.* Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis 2004; 189: 440-49.
- [8] Peters PH, *et al.* Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. J Am Geriatr Soc 2001; 49:1025-31.
- [9] Hayden FG, *et al.* Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. New Engl J Med 1999;341(18):1336-43.
- [10] Welliver R *et al.* Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285:748-54.
- [11] Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Lancet 1998; 352: 1877-81.
- [12] Monto AS, *et al.* Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. J Infect Dis 1999; 180: 254-61
- [13] Monto AS, *et al.* Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 23-29.
- [14] Hayden FG, *et al.* Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. New Engl J Med 1997: 337; 874-80.
- [15] Matsumoto N, *et al.* Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. GG167 Group. Antiviral Therapy 1999; 4 : 61-68.
- [16] Kaiser L, *et al.* Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. Arch Intern Med 2000; 160:3234-40.
- [17] Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, *et al.* Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. J Infect Dis 2002; 186:1582-88.
- [18] Monto AS, *et al.* Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 31-35.
- [19] LaForce C, Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: a 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Ther 2007; 29:1579-90.
- [20] Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, *et al.* Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1282-89.

1.2 - Synthèse de la littérature réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en octobre 2009

L'efficacité du traitement curatif par les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) dans la prévention des formes graves ou compliquées de grippe chez les sujets sans facteurs de risque a été évaluée à partir de 25 références pertinentes et de publications institutionnelles (Organisation mondiale de la santé (OMS), *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *European Medicines Agency* (EMA), *European Public Assessment Reports* (EPAR)).

Elle retrouve un **effet certain des INA sur la durée d'évolution de la grippe**. Les études contrôlées randomisées (ECR) concordent sur la réduction de la durée des symptômes sous INA (d'environ 1 jour) d'autant plus que le traitement est administré tôt (au mieux dans les 6 premières heures après apparition des symptômes, au plus tard dans les 48 premières heures) [1,2].

Concernant la prévention des complications graves, les données disponibles portent sur le risque de surinfections bactériennes au cours d'infections grippales et non sur l'efficacité directe des INA sur les virus grippaux. En analyse en intention de traiter (ITT) dans une population de patients présentant une infection grippale confirmée, des études montrent que les INA sont efficaces pour prévenir les infections respiratoires basses dont bronchites et pneumonies [2,3]. Il est à noter toutefois que les INA sont inefficaces pour réduire la sévérité et la durée des syndromes pseudogrippaux (« Influenza Like Illness » alias ILI), ces tableaux cliniques pouvant être dus à de nombreux agents infectieux [2].

Selon les auteurs d'une méta analyse publiée en 2009 [4], les données concernant la prévention des complications graves sont insuffisantes pour conclure à un effet des INA même si quelques revues suggèrent une réduction des infections respiratoires basses, des hospitalisations et des prescriptions d'antibiotiques chez les patients ayant une grippe confirmée. Les prescriptions d'antibiotiques, qui ne sont pas toujours justifiées, ne constituent pas, pour ces auteurs, un bon critère de jugement [4]. Une autre méta analyse publiée la même année présente une conclusion similaire quant à la faiblesse des données probantes concernant l'effet des INA sur la prévention des complications de la grippe [5].

1.3 - Données actualisées de la littérature depuis 2009

Ces données prennent en compte l'utilisation des INA au cours de la pandémie de grippe A (H1N1)pdm09. Dans la plupart des études observationnelles, l'efficacité des INA a été réalisée vis à vis des virus grippaux A et B, sans que les sous types soient distingués. D'autre part, la majorité des études disponibles a évalué la pertinence d'utilisation de l'oseltamivir (et non du zanamivir), car des stocks d'Etat dont celui de l'OMS avaient été réalisés avec cette molécule au cours de pandémie A (H1N1)pdm09.

1.3.1 - La seule publication institutionnelle mise à jour depuis 2009 est celle des CDC datant de janvier 2011 [6]

➤ **Concernant l'utilisation du traitement à visée curative** des INA en extra hospitalier, le CDC réaffirme qu'administrés précocement les INA réduisent la durée des symptômes comme cela a été montré dans plusieurs ECR. L'administration des INA entraîne une diminution de l'excrétion virale. Cependant il n'est pas établi que les INA réduisent la durée d'excrétion ni même qu'il existe un lien entre l'intensité de l'excrétion virale et les symptômes.

La méta-analyse de Jefferson T. *et al* datant de 2006, a été prise en compte [2]. Elle montre que les INA n'ont pas d'efficacité prouvée sur la sévérité et la durée des syndromes grippaux (ILI). Toutefois comme le note aussi Monto AS. [7], le CDC

considère que les résultats de cette méta-analyse n'indiquent pas que les INA sont inefficaces sur les gripes confirmées.

Le CDC convient que les données concernant l'effet des INA sur la réduction des complications sérieuses sont limitées. Les données concernant les enfants âgés de moins de 1 an sont insuffisantes. Les résultats significatifs dans les ECR concernent principalement les groupes de patients à risque de complications. En revanche, plusieurs études observationnelles mettent en évidence un bénéfice des INA sur la durée d'hospitalisation et sur les complications à type de pneumonie et de décès chez les patients hospitalisés ayant une grippe confirmée qu'ils soient adultes (âgés souvent de plus de 70 ans) ou enfant âgé de plus de 1 an (moins d'otites). Les études observationnelles au cours de la pandémie A(H1N1)pdm09 ont mis en évidence un effet bénéfique sur l'occurrence de la pneumonie et sur la gravité de la maladie chez des adultes plus jeunes.

Il existe davantage de données d'essais cliniques concernant l'efficacité des INA (oseltamivir et zanamivir) sur le virus grippal A que sur le virus B. Une étude observationnelle chez des enfants japonais suggère que l'oseltamivir est plus actif cliniquement sur le virus A que sur le virus B [8].

Aussi le CDC recommande d'utiliser les INA dès que possible dans les formes d'emblée progressives, sévères ou compliquées sans attendre les résultats des tests diagnostics et chez les patients à haut risque de complications dont il fournit la liste. Il considère toutefois que chez les patients présentant des symptômes de grippe confirmée ou suspectée non à risque, le traitement peut être institué sur la base du jugement clinique du médecin, à condition de pouvoir être initié dans les 48 premières heures du début de la maladie.

➤ **Utilisation en chimioprophylaxie post exposition**

Les ECR ont montré que l'oseltamivir et le zanamivir sont efficaces pour prévenir la grippe chez les contacts étroits de cas confirmés. Toutefois, sous traitement il est possible d'acquiescer l'infection et potentiellement de la transmettre [9-11].

➤ **Utilisation en chimioprophylaxie pré exposition**

Les études cliniques en population générale ont montré une efficacité de l'oseltamivir et du zanamivir administrés pendant toute la durée de l'exposition, en prévention de gripes confirmées. Des études réalisées en institution ont également montré une efficacité préventive des INA sur la grippe. Il n'existait pas, au moment de la publication du bulletin du CDC, de données concernant les sujets immunodéprimés.

Le CDC estime qu'en raison des risques de résistance et du fait de l'absence de données sur les effets indésirables au long cours, ce traitement devrait être réservé aux personnes à très haut risque de complications.

➤ **Les précautions et effets indésirables** ont fait l'objet d'un chapitre détaillé (cf infra). Il faut réduire les doses en cas d'insuffisance rénale, mais il n'existe pas de données pour l'insuffisance hépatique. Des cas d'épilepsie ont été déclarés en post marketing sans données épidémiologique probantes.

Les principaux **effets indésirables** notés sont des nausées et des vomissements pour l'oseltamivir (10 %). Des événements neuropsychiatriques avec troubles du comportement ont été rapportés par les études de pharmacovigilance au Japon. Toutefois deux revues de la littérature récentes [12-13] montrent que l'oseltamivir n'est pas associé à un sur risque d'événements neuropsychiatriques. Le CDC conseille comme la Food and Drug Administration (FDA) de surveiller le comportement des patients traités.

1.3.2 - Les méta analyses et Etudes contrôlées randomisées (ECR) récents

a) Jefferson T, et al. ont réalisé une mise à jour en 2012 de leur méta-analyse Cochrane [14] dont le résumé est présenté ci-dessous :

Objectifs principal : revue des rapports exhaustifs des essais contrôlés randomisés et des données pertinentes issues des organismes réglementaires concernant les effets (efficacité et effets indésirables) de l'oseltamivir et du zanamivir chez les personnes de tous âges ayant une grippe confirmée ou suspectée ou exposées à la grippe.

Méthode : ont été examinés jusqu'en avril 2011, les rapports des essais publiés et non publiés (concernant 60 % des données de patients) et les archives de la US Food and Drug Administration (FDA) ainsi que celles des organismes réglementaires européens et japonais ainsi que les informations provenant des fabricants. Les essais ont été reconstruits selon le modèle CONSORT et les données analysées après discussion avec les laboratoires concernant les données contradictoires. La firme GSK a collaboré à la recherche tandis que la firme Roche n'a pas délivré la totalité de ses rapports d'études cliniques. L'analyse a été effectuée en intention de traiter les populations avec un critère de jugement principal limité à l'effet de l'oseltamivir sur le délai de soulagement des premiers symptômes et le taux d'hospitalisations (en raison du nombre insuffisant de données correctement analysables pour les autres critères de jugement).

Résultats :

Vingt cinq études ont été collectées (15 avec oseltamivir et 10 avec zanamivir). Quarante deux autres études n'ont pas été prises en compte en raison d'informations insuffisantes ou de données contradictoires. Les études concernaient principalement des adultes sauf un petit nombre concernant des personnes âgées en institution ou des malades atteints de pathologies pulmonaires chroniques. Les procédures d'aveugle et de randomisation des ces études étaient respectées mais en raison d'un déséquilibre entre les groupes finalement analysés, un biais d'attrition ne pouvait être exclu. Toutes les études ont été financées par les fabricants. La durée des symptômes chez les personnes présentant un syndrome grippal (de 160 H en moyenne) a été raccourcie de 21 H sous oseltamivir (IC 95%-29,5 à -12,9 heures, $p < 0,001$; 5 études). En revanche, l'oseltamivir n'a pas eu d'effet probant sur le taux d'hospitalisations qui sous placebo était de 0,84 % (0 % à 11 %) : (OR 0,95; IC 95% 0,57 – 1,61, $p = 0,86$, sept études). Des analyses secondaires « post-protocol » ont montré que chez les patients du bras oseltamivir, le diagnostic confirmé de grippe par augmentation du titre des anticorps ou séroconversion était moins fréquent (OR 0,83; IC95% 0,73 – 0,94, $p = 0,003$; 8 études), probablement en raison d'une altération de la production d'anticorps sous oseltamivir. Les essais avec le zanamivir n'ont pas montré cette différence.

Dans le cadre de la chimioprophylaxie post-exposition, l'analyse des essais post-protocoles montre, chez les patients traités par oseltamivir, un risque de quadruplement du titre des anticorps antigrippaux (signant une séroconversion en réponse à une infection par le virus grippal) significativement plus faible que chez les patients recevant un placebo (OR 0,33; IC 95% 0,16 – 0,67) et une hétérogénéité des réponses suivant les sous types viraux A H1, A H3, B.

Enfin, l'évaluation de l'effet de l'oseltamivir sur les complications et sur la transmission virale n'a pas été possible en raison d'insuffisances dans la conception, la réalisation et des biais de déclaration dans les programmes d'études. L'analyse de l'effet du zanamivir a été reportée car son fabricant a proposé de fournir des données individuelles supplémentaires.

Conclusion des auteurs

L'ensemble des études sur l'oseltamivir comporte des biais de déclaration et de publication. L'analyse des sous groupes avec grippe confirmée n'a pas été possible en raison de la non-comparabilité des groupes liée probablement à la réponse en anticorps

altérée sous oseltamivir. Les résultats montrent un effet certain de l'oseltamivir sur les symptômes mais il n'y a pas assez de données fiables pour conclure à l'effet de l'oseltamivir sur les complications et la transmission de la grippe.

b) Hsu, et al/ ont réalisé, sous l'égide de l'OMS, une revue de synthèse de 74 études observationnelles publiées avant novembre 2010 [15] en considérant les limites des ECR utilisés dans la méta-analyse Cochrane de Jefferson et al/ de 2012 présentée ci dessus [14]

L'objectif était d'évaluer l'efficacité (*effectiveness*) et la tolérance du traitement curatif de la grippe par l'oseltamivir ou le zanamivir.

Les auteurs retrouvent une faible efficacité de l'oseltamivir en termes statistiques, mais les résultats en sous groupe suggèrent un intérêt certain d'utilisation chez les patients à haut risque de complications.

Une méta-analyse de quatre études concernant les patients ambulatoires a retrouvé une réduction du risque d'hospitalisation des patients traités par oseltamivir : OR = 0,75 (IC95% : 0,66-0,89).

Une méta analyse de deux études a retrouvé une réduction du risque d'otite moyenne aiguë des patients traités par oseltamivir : OR ajusté = 0,75 (IC95% : 0,64-0,87). Il existe pour ces critères de jugement une différence statistiquement significative en faveur des enfants comparés aux adultes

Une méta analyse de six études a mis en évidence une réduction de la durée de la fièvre de 33 heures (21-45 H) chez les patients traités par oseltamivir.

Une analyse en sous groupe de neuf études a montré une différence significative d'efficacité de l'oseltamivir sur la mortalité des patients atteints de grippe saisonnière (OR : 0,29 (IC95% : 0,17-0,52) comparée à la mortalité de ceux infectés par le virus de la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 (OR = 0,93 (IC95% : 0,46-1,84).

Concernant le début du traitement, l'oseltamivir est plus efficace s'il est administré dans les 48 premières heures après le début des symptômes. Dans ces conditions, on observe une réduction de la mortalité OR= 0,33 (8 études), des hospitalisations : OR= 0,52 (2 études), des passages en USI : OR= 0,52 (4 études).

Toutefois il existe des biais de publications qui rendent ces résultats très fragiles.

Efficacité du zanamivir

Les études d'observation (n=5) et les essais (n=2) concernent un trop faible nombre de patients pour juger de son efficacité. Concernant la mortalité et l'admission en USI, une étude concerne 13 patients traités *versus* 74 non traités : OR= 0,47 (IC 0,02-8,97) et OR : 1,18 (IC 0,29-4,83) respectivement. Concernant l'hospitalisation, deux études comportant 4761 patients ne retrouvent pas non plus d'effet statistiquement significatif de l'oseltamivir sur l'hospitalisation.

Dans une étude chez les femmes enceintes au cours de la grippe A(H1N1)pdm09, (n= 13), il n'a pas été retrouvé d'effet statistiquement significatif du zanamivir sur le risque d'admission en USI : OR 1,18 (IC 0,29-4,48) [16].

Comparaison de l'oseltamivir au zanamivir

Peu d'études ont permis de comparer l'efficacité de ces deux molécules (8 études dont 1 étude chez les femmes enceintes)

L'utilisation du zanamivir présente un effet bénéfique très modéré sur la réduction de la durée des symptômes (7 H, IC : 2-12). Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre ces deux molécules vis-à-vis des taux d'hospitalisation et d'admission en USI.

Utilisation d'autres molécules que les INA : amantadine et rimantadine

Six études observationnelles ont évalué l'efficacité de ces molécules vis-à-vis de la grippe de type A en mesurant la réduction de la durée des symptômes (efficacité modeste) et l'émergence de résistance sous traitement (incidence de résistance de 28 % chez des enfants traités par amantadine). L'efficacité de l'amantadine a été étudiée dans une étude évaluant la réduction de mortalité (OR = 0,04 IC : 0-0,73) et de la pneumonie (OR = 0,76 IC : 0,38-1,53).

c) Khazeni N, et al ont réalisé une revue systématique des études concernant la chimioprophylaxie pré exposition par INA pendant la grippe saisonnière et pandémique [17]

Sept essais contrôlés randomisés concernant 7021 participants (âgés de 12 à 96 ans) dont une partie était vaccinée ont été sélectionnés. Parmi eux, quatre essais ont évalué l'oseltamivir et trois le zanamivir. Six étaient en intention de traiter. Cinq essais portaient sur des sujets sains ne relevant pas de l'indication vaccinale et un seul [18] portait sur des personnes âgées institutionnalisées. Cet essai avait montré une efficacité préventive de l'oseltamivir (75 mg par jour pendant 6 semaines sur la grippe confirmée (incidence sous oseltamivir à 0,4 % (1/276) *versus* 4,4 % sous placebo P = ,002).

Au total, cette méta-analyse a montré que la chimioprophylaxie par INA (durée de 4 à 6 semaines) a eu un impact sur la grippe symptomatique RR, 0,26 [IC 95%, 0,18-0,37] mais pas sur la grippe asymptomatique RR, 1,03 [IC 95%, 0,81-1,30]. Les nausées et les vomissements étaient fréquents chez les personnes sous oseltamivir RR, 1,48 [IC 95%, 1,86-2,33]. Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre le zanamivir et l'oseltamivir quant à la prévention de la grippe.

d) Carrat F, et al., ont mené un essai contrôlé randomisé en médecine générale en France au cours de l'hiver 2008-2009 [19] a évalué l'effet du traitement curatif par INA sur la transmission de la grippe saisonnière auprès de 466 contacts domestiques de 267 cas index documentés. Lorsque le traitement a été pris dans les 24 H après l'apparition des symptômes chez les cas index (n=136), l'association oseltamivir-zanamivir a été plus efficace pour réduire l'occurrence d'une grippe symptomatique (toux et fièvre dans les sept jours) chez les contacts (2 sur 56 [4 %]) que l'oseltamivir plus placebo (14 sur 81 [17 %]; P=0,014) ou le zanamivir plus placebo (14 sur 95 [15 %]; P=0,031). Il n'y avait pas de bras placebo-placebo, ne permettant pas de conclure quant à l'effet du traitement curatif par INA comparé au placebo sur la transmission de la grippe aux contacts de cas documentés.

1.4 - Evaluation du service médical rendu (SMR) de l'oseltamivir en traitement curatif de la grippe en période de circulation des virus (grippe saisonnière) et lors de pandémie grippale [20]

La Haute Autorité de santé (HAS) dans son avis du 2 novembre 2011 a présenté les conclusions suivantes :

- **En traitement curatif chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 1 an :**
 - le SMR par l'oseltamivir, lorsqu'il est administré dans un délai de 48 heures après l'apparition des symptômes est faible chez :
 - les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou les complications d'emblée ;
 - les sujets ayant des facteurs de risque particulier, dont la femme enceinte.
 - le SMR est insuffisant dans les autres situations.

➤ **En prophylaxie post-contact**

- le SMR est insuffisant chez l'enfant et l'adulte sans co-morbidité ;
- le SMR est faible dans les populations à risque : enfant âgé de 1 an et plus avec co-morbidité, les sujets âgés de 13 à 64 ans avec co-morbidité et l'adulte âgé de plus de 65 ans
- le SMR est modéré chez les sujets à risque :
 - vivant en collectivités
 - présentant une contre-indication aux vaccins
 - personnes immunodéprimées.

➤ **En période de pandémie, chez l'enfant âgé de moins de 1 an**

- le SMR de l'oseltamivir est faible dans le traitement curatif ;
- il est insuffisant dans le traitement prophylactique en période de pandémie.

Références

- [1] Aoki FY, *et al.* Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):123-9.
- [2] Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, *et al.* Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303–13.
- [3] Hayden FG., Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *JID* 2006; 194: 119-26
- [4] Burch J, Corbett M, Stock C., *et al.* Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infect Dis*; 2009; 9: 537-45.
- [5] Jefferson T, *et al.* Cochrane Acute Respiratory Infections Group, Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 2009;339:b5106.
- [6] CDC: MMWR : Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). January 21, 2011.
- [7] Monto AS. Antivirals for influenza in healthy adults. *Lancet* 2006;367:1571–2; author reply 1573.
- [8] Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M, *et al.* Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 197-202.
- [9] Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, *et al.* Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336–43.
- [10] Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, *et al.* Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1282–9.
- [11] Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, *et al.* Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582–8.
- [12] Blumentals WA, Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons. *MedGenMed* 2007;9:23.
- [13] Toovey S, Rayner C, Prinssen E, *et al.* Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf* 2008;31:1097–114.

- [14] Jefferson T, *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
- [15] Hsu, *et al.* Antivirals for treatment of Influenza. A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies; 2012 ; 156 : 512-524) Annals of Internal Medicine 2012
- [16] Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, *et al.* Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA. 2010;303:1517-25. [PMID: 20407061]
- [17] Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, *et al.* Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. Ann Intern Med 2009;151:464–73.
- [18] Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, *et al.* Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. J Am Geriatr Soc 2001;49:1025–31.
- [19] Carrat F, Duval X, Tubach F, Mosnier A, Van der Werf S, Tibi A, Blanchon T, Lepout C, Flahault A, Mentré F; BIVIR study group. Effect of oseltamivir, zanamivir or oseltamivir-zanamivir combination treatments on transmission of influenza in households. Antivir Ther. 2012;17(6):1085-90.
- [20] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Réévaluation du SMR de l'oseltamivir. 2 novembre 2011.
Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/tamiflu_02-11-2011_avis_ct-9677.pdf (consulté le 05/11/2012).

2 - Résistance aux antiviraux

2.1 - Inhibiteurs de M2

Les inhibiteurs de M2, amantadine et rimantadine, inhibent l'activité de canal à protons de la protéine M2 bloquant ainsi une étape précoce la multiplication virale en empêchant la libération des ribonucléoprotéines virales et leur translocation vers le noyau, étape indispensable pour la transcription et la réplication du génome viral. Les inhibiteurs de M2 ne sont actifs que sur les virus influenza de type A et n'ont aucun effet sur les virus influenza de type B. La résistance à ces inhibiteurs est liée à la présence de mutations au niveau des résidus 26, 27 30, 31 et 34 de la protéine M2, la mutation la plus fréquemment retrouvée étant la substitution Ser31Asn. La prévalence de cette mutation chez les virus A(H3N2) a augmenté depuis 2003 pour atteindre 90,6% en 2005/2006 [1] et 100 % parmi les virus A(H3N2) circulant aujourd'hui. Les virus A(H1N1)pdm09 sont également porteurs de cette mutation dans plus de 99,9 % des cas et sont donc naturellement résistants aux inhibiteurs de M2 [2].

2.2 - Inhibiteurs de Neuraminidase

L'oseltamivir et le zanamivir sont des analogues de transition du substrat de la neuraminidase (NA), l'acide N-acétyl-neuraminique ou acide sialique. Ils agissent à une étape tardive du cycle de multiplication virale. En se fixant au niveau du site actif de la NA, ils inhibent son activité sialidase nécessaire pour libérer les virions néoformés et éviter leur agrégation ainsi que pour permettre la diffusion des virus au sein du mucus riche en acides sialiques. Le zanamivir, dont la structure est plus proche de celle de l'acide sialique se fixe

directement au niveau du site actif de la NA [3] alors qu'une rotation du résidu E276 au niveau du site actif de la NA est nécessaire pour permettre la fixation de l'oseltamivir [4]. Du fait de différences dans la structure du site actif de la NA la sensibilité aux INA varie selon les types et sous-types de virus influenza, les virus de type B étant notablement moins sensibles que les virus de type A. Les virus A(H3N2) présentent une sensibilité accrue à l'oseltamivir par rapport au zanamivir alors que les virus A(H1N1) antérieurs à 2007 [5] et A(H1N1)pdm09 [2] ont une sensibilité comparable vis-à-vis des deux INA.

La résistance aux INA résulte de mutations au niveau du site actif - notamment R292K pour les virus A(H3N2), R152K pour les virus de type B - ou des mutations dites de "charpente" ("framework") qui influent la conformation du site actif et/ou les changements de conformation nécessaires pour accommoder l'oseltamivir - notamment les mutations E119V ou N294S pour les virus A(H3N2) ou H275Y pour les virus de sous-type N1 [5-7].

Dans le cadre de leur utilisation, la résistance aux INA a été principalement observée pour l'oseltamivir et rarement pour le zanamivir. Chez les adultes traités par l'oseltamivir, l'émergence de virus résistants s'observe dans 0,1-1 % des cas chez les sujets immunocompétents et plus fréquemment chez les sujets immunodéprimés [8-10]. L'émergence de virus résistants s'observe plus fréquemment (jusqu'à 27 % des cas) chez les enfants traités par l'oseltamivir [11-13]. Pour les virus A(H1N1)pdm09, au 5 octobre 2011, un total de 645 cas d'infections par des virus résistants à l'oseltamivir a été notifié à l'OMS [14]. Parmi les 468 cas pour lesquels des informations cliniques étaient disponibles, 28 % (113/468) ont été observés chez des personnes immunodéprimées. Chez les sujets immunocompétents, la majorité (63 % ; 211/335) des cas était liée au traitement ou à la prophylaxie y compris prophylaxie post-exposition par oseltamivir (ou parfois peramivir). Un échec de traitement sans mutation identifiée [15], ainsi que la résistance au zanamivir d'un virus de type B liée à la mutation R152K [16] ont été décrits chez des personnes immunodéprimées. Plus récemment, toujours chez des personnes immunodéprimées, la mutation I223R dans la NA du virus A(H1N1)pdm09 a été associée à une réduction de la sensibilité au zanamivir comme à l'oseltamivir et il a été montré qu'elle potentialise la résistance vis-à-vis des deux INA conférée par la mutation H275Y dans la NA [17-19]. Des effets similaires ont été observés pour la mutation S247N [20] et une réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et au zanamivir liée aux mutations I223K, I223V ou I117V dans la NA du virus A(H1N1)pdm09 a été mise en évidence [7].

Dans le cadre de la surveillance des virus circulant dans la communauté, la détection de virus ayant une sensibilité réduite vis-à-vis des INA était généralement inférieure à 1 % en dehors de toute utilisation d'INA [4]. Cette faible prévalence peut être attribuée au fait que les virus porteurs d'une mutation de résistance ont une vitalité et un potentiel de transmission réduits. Toutefois, l'émergence au cours de la saison 2007/2008 de virus A(H1N1) saisonniers porteurs de la mutation H275Y dans leur NA et naturellement résistants à l'oseltamivir, mais toujours sensibles au zanamivir, a mis en évidence que la variation génétique naturelle des virus peut se traduire par l'acquisition de mutations dites « permissives » qui permettent la présence de la mutation de résistance H275Y sans altération de leur vitalité et de leur transmissibilité [21-23]. Ainsi, les virus A(H1N1) saisonniers naturellement résistants à l'oseltamivir ont rapidement supplanté les virus sensibles pour représenter plus de 95 % des virus A(H1N1) saisonniers circulants au cours de la saison 2008/2009 sans différence d'impact clinique par rapport aux virus sensibles [24-26]. Ces virus A(H1N1) ont été remplacés par les virus A(H1N1)pdm09 naturellement sensibles aux INA au cours de la saison 2009/2010. Toutefois, des virus A(H1N1)pdm09 porteurs de la mutation H275Y conférant la résistance à l'oseltamivir ont été détectés en absence d'exposition connue à cet antiviral dans 37 % (124/335) des cas de résistance chez des personnes immunocompétentes notifiés à l'OMS [14]. Des cas sporadiques de transmission communautaire ont été décrits y compris en France [27-30] ainsi que des cas groupés de transmission chez des enfants sous chimioprophylaxie aux Etats Unis [31] dans un train au Vietnam [32] ou récemment dans le nord de l'Australie où plus de 30 cas ont été

recensés [33,34].. Des cas de transmission nosocomiale de virus A(H1N1)pdm09 résistants ont également été rapportés dans des services d'hématologie en Grande Bretagne [35] et en Caroline du Nord, Etats Unis [36], ou dans une institution d'enfants handicapés en Israel [37].

Ces observations, ainsi que des expériences de transmission expérimentale des virus A(H1N1)pdm09 porteurs de la mutation H275Y chez le furet indiquent que la vitalité et le potentiel de transmission des virus résistants ne sont que peu ou pas altérés par la présence la mutation de résistance [7], laissant craindre la possibilité d'une émergence de virus A(H1N1)pdm09 naturellement résistants à l'oseltamivir comme ce fut le cas pour les virus A(H1N1) saisonniers en 2007/2008. Elles incitent à la mise en œuvre d'une surveillance renforcée de la prévalence des virus résistants dans la communauté ainsi qu'à une utilisation raisonnée des antiviraux.

Références

- [1] Deyde VM, *et al.* Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis.* 2007 Jul 15;196(2):249-57. Epub 2007 Jun 7.
- [2] Gubareva LV, *et al.* Comprehensive assessment of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus drug susceptibility in vitro. *Antivir Ther.* 2010;15(8):1151-9.
- [3] Gubareva LV, *et al.* Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet.* 2000 Mar 4;355(9206):827-35. Review.
- [4] Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29;353(13):1363-73. Review.
- [5] Ferraris O, Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. *J Clin Virol.* 2008 Jan;41(1):13-9. Epub 2007 Dec 11. Review.
- [6] Gubareva LV. Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res.* 2004 Jul;103(1-2):199-203.
- [7] Hurt AC, *et al.* Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives. *Lancet Infect Dis.* 2012 Mar;12(3):240-8. Epub 2011 Dec 18. Review.
- [8] Nicholson KG, *et al.* Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet.* 2000 May 27;355(9218):1845-50. Erratum in: *Lancet* 2000 Nov 25;356(9244):1856.
- [9] Treanor JJ, *et al.* Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA.* 2000 Feb 23;283(8):1016-24.
- [10] Gubareva LV, *et al.* Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis.* 2001 Feb 15;183(4):523-31. Epub 2001 Jan 11.
- [11] Kiso M, *et al.* Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004 Aug 28-Sep 3;364(9436):759-65.
- [12] Stephenson I, *et al.* Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza A and B in children. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb 15;48(4):389-96.
- [13] Tamura D, *et al.* Frequency of drug-resistant viruses and virus shedding in pediatric influenza patients treated with neuraminidase inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):432-7. Epub 2011 Jan 19.

- [14] Global monitoring of antiviral resistance in currently circulating human influenza viruses, November 2011 WER No. 45, 2011, 86, 497–508
- [15] Medeiros R, *et al.* Failure of zanamivir therapy for pneumonia in a bone-marrow transplant recipient infected by a zanamivir-sensitive influenza A (H1N1) virus. *Antivir Ther.* 2007;12(4):571-6.
- [16] Gubareva LV, *et al.* Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis.* 1998 Nov;178(5):1257-62.
- [17] LeGoff J, *et al.* I223R mutation in influenza A(H1N1)pdm09 neuraminidase confers reduced susceptibility to oseltamivir and zanamivir and enhanced resistance with H275Y. *PLoS One.* 2012;7(8):e37095. doi: 10.1371/journal.pone.0037095. Epub 2012 Aug 24.
- [18] van der Vries E, *et al.* Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1381-2. No abstract available. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Mar 24;364(12):1182. *N Engl J Med.* 2011 Jan 20;364(3):290
- [19] Nguyen HT, *et al.* 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.* 2010 Oct 15;51(8):983-4. No abstract available.
- [20] Hurt AC, *et al.* Increased detection in Australia and Singapore of a novel influenza A(H1N1)2009 variant with reduced oseltamivir and zanamivir sensitivity due to a S247N neuraminidase mutation. *Euro Surveill.* 2011 Jun 9;16(23). doi:pii: 19884. Erratum in: *Euro Surveill.* 2011;16(27). pii: 19909.
- [21] Rameix-Welti MA, *et al.* 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. No abstract available.
- [22] Bloom JD, *et al.* [Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. *Science.* 2010 Jun 4;328(5983):1272-5.
- [23] Rameix-Welti MA, *et al.* Neuraminidase of 2007-2008 influenza A(H1N1) viruses shows increased affinity for sialic acids due to the D344N substitution. *Antivir Ther.* 2011;16(4):597-603.
- [24] Meijer A, *et al.* Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis.* 2009 Apr;15(4):552-60.
- [25] Dharan NJ, *et al.* Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA.* 2009 Mar 11;301(10):1034-41. Epub 2009 Mar 2.
- [26] Besselaar TG, *et al.* Widespread oseltamivir resistance in influenza A viruses (H1N1), South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2008 Nov;14(11):1809-10. No abstract available.
- [27] Leung TW, *et al.* Detection of an oseltamivir-resistant pandemic influenza A/H1N1 virus in Hong Kong. *J Clin Virol.* 2009 Nov;46(3):298-9. Epub 2009 Sep 6. No abstract available.
- [28] Zonis Z, *et al.* Community-acquired oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 in child, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2010 Jun;16(6):1045-6. No abstract available.
- [29] Meijer A, *et al.* Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 virus in Dutch travellers returning from Spain, August 2012. *Euro Surveill.* 2012 Sep 6;17(36). doi:pii: 20266. No abstract available.
- [30] Rousset D, *et al.* Epidémie de grippe A(H1N1)2009 en France : les paramètres virologiques. *BEH* 2010, 24-25-26, 22 juin 2010, 272-274

- [31] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis--North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Sep 11;58(35):969-72.
- [32] Le QM, *et al.* A community cluster of oseltamivir-resistant cases of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2010 Jan 7;362(1):86-7. Epub 2009 Dec 9. No abstract available.
- [33] Hurt AC, *et al.* Community transmission of oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2541-2. No abstract available.
- [34] Hurt AC, *et al.* Characteristics of a widespread community cluster of H275Y oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza in Australia. *J Infect Dis.* 2012 Jul 15;206(2):148-57. Epub 2012 May 4.
- [35] Moore C, *et al.* Evidence of person-to-person transmission of oseltamivir-resistant pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus in a hematology unit. *J Infect Dis.* 2011 Jan 1;203(1):18-24.
- [36] Wolfe C, *et al.* Pandemic (H1N1) 2009 and oseltamivir resistance in hematology/oncology patients. *Emerg Infect Dis.* 2010 Nov;16(11):1809-11. No abstract available.
- [37] Mandelboim M, *et al.* Possible transmission of pandemic (H1N1) 2009 virus with oseltamivir resistance. *Emerg Infect Dis.* 2010 May; 16(5):873-4. No abstract available.

3 - Antiviraux - Données de tolérance

TAMIFLU® (oseltamivir) est utilisé pour traiter ou prévenir la grippe chez des patients âgés de plus de 1 an. Il est disponible actuellement en France sous la forme de gélules (30 mg, 45 mg et 75 mg) et de poudre à reconstituer en suspension buvable. La première autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée en juin 2002 selon une procédure européenne.

Récemment les données internationales de sécurité ont été revues au niveau européen à l'occasion du dossier de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché de TAMIFLU®, couvrant la période d'avril 2006 au 15 août 2011.

Sur la période considérée, environ 48 millions de patients/sujets ont été exposés à TAMIFLU® au niveau international. Pendant cette période, 8138 cas médicalement confirmés ont été rapportés au niveau international (pour 12 795 événements indésirables) dont 2532 jugés graves (pour 4188 événements indésirables)

Les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés ont été :

- les troubles psychiatriques (dont agitation, comportement anormal, anxiété, délires...) : 18,7 %
- les troubles généraux : 15,7 %
- les troubles neurologiques : 12,7 %
- les troubles gastro-intestinaux : 11,0 %

Les événements indésirables graves (EIGs) les plus fréquemment rapportés ont été :

- les troubles psychiatriques : 23,4 %
- les troubles neurologiques : 12 %
- les troubles généraux : 11,2 %
- les infections : 10,4 %.

Les événements indésirables rapportés fréquemment mais rarement graves sont des nausées, des vomissements et des maux de tête. Les événements indésirables peu fréquemment rapportés mais potentiellement graves sont des réactions d'hypersensibilité diverses. De rares réactions cutanées, telles que des « œdèmes de Quincke, des érythèmes

polymorphes, des syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell » peuvent être graves. Concernant les atteintes neuropsychiatriques qui ont suscité beaucoup d'attention durant ces dernières années, les effets indésirables suivants « agitation, troubles du comportement, anxiété, confusion, hallucinations, délire, hallucinations, cauchemars, et l'automutilation » ont été signalés. L'évaluation de la causalité a été extrêmement difficile car les études non cliniques menées par le titulaire de l'AMM n'ont pas été en mesure de confirmer les effets sur le système nerveux central de l'oseltamivir ou de ses métabolites. En outre, les essais cliniques contrôlés ne confirment pas les signaux de sécurité des cas rapportés par la notification spontanée. Néanmoins, l'information du produit (RCP et notice) contient des avertissements d'un risque possible.

Parmi l'ensemble des cas, 447 cas d'évolution fatale ont été rapportés, considérés soit comme non reliés à l'oseltamivir, soit parce que les données étaient insuffisantes, soit parce que d'autres causes possibles de décès étaient présentes.

Par ailleurs, les données internationales des cas rapportés par la notification spontanée cumulées jusqu'au 15 août 2011 ont révélé 2478 cas d'expositions maternelles à l'oseltamivir confirmés médicalement (pour 4954 Els) et qui n'ont pas mis en évidence de signal particulier dans cette population traitée par oseltamivir.

Enfin, il existe un plan européen de gestion des risques. Il inclut, en complément de la pharmacovigilance de routine, des activités supplémentaires. Il s'agit notamment de questionnaires spécifiques destinés au recueil d'informations relatives aux effets indésirables neuropsychiatriques et hépatiques, des études sur la résistance virale à l'oseltamivir, une étude observationnelle européenne sur les expositions au cours de la grossesse, des études chez des patients immunodéprimés et des études chez l'enfant âgé de moins de 1 an.

Au total, sur la base des données disponibles lors de cette évaluation, les autorités de santé européennes ont conclu à un profil de sécurité similaire à celui déjà mis en évidence et à l'absence de nouveau signal de pharmacovigilance. Par conséquent, en mars 2012, le CHMP (Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments) a considéré que le rapport bénéfice/risque de TAMIFLU® était maintenu positif. Le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché a été accordé, assorti de conditions incluant l'obligation par le laboratoire de continuer à déposer des rapports actualisés de pharmacovigilance annuels.

Néanmoins, il faut souligner que, suite à une inspection de routine des autorités sanitaires britanniques, il a été révélé que le laboratoire Roche détenteur de la spécialité TAMIFLU® avait omis de transmettre des données de Pharmacovigilance. L'agence européenne a récemment ouvert une enquête contre le laboratoire sur un éventuel non-respect des obligations de pharmacovigilance. visant à évaluer si ce manquement aurait un impact sur le rapport bénéfice-risque de TAMIFLU®. L'agence européenne communiquera en mars 2013 les résultats de cette enquête.

Enfin, dans le contexte de la mise à disposition du nouveau dosage de la suspension buvable (le dosage 6 mg/ml remplaçant l'ancien dosage à 12mg/ml), il a été demandé au laboratoire d'adresser aux professionnels de santé un courrier d'informations au moment de la commercialisation (prévue dans les prochains jours/semaines).

Toutes les informations mentionnées ci-dessus et le résumé complet de l'évaluation européenne du renouvellement quinquennal de TAMIFLU® sont disponibles sur le site internet de l'EMA à l'adresse suivante :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000402/WC500133222.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000402/WC500133222.pdf)

4 - Evaluation de l'utilisation des inhibiteurs de neuraminidase au travers de la surveillance de la grippe en France

Il existe peu de données sur l'utilisation des INA en France contre la grippe. Cette information est partiellement collectée par la surveillance des cas graves de grippe qui recueille des données sur le traitement curatif par antiviraux et celle des infections respiratoires aiguës en collectivités de personnes âgées qui recueille des données sur le traitement préventif par antiviraux. Enfin, les données de ventes du médicament ou de son remboursement ont un intérêt limité puisqu'elles ne permettraient pas de différencier la part liée au traitement curatif et celle liée à la prévention.

4.1 - Utilisation des INA en chimioprophylaxie

L'utilisation des antiviraux en chimioprophylaxie est approchée par la surveillance des infections respiratoires aiguës (IRA). En effet, depuis 2005, une surveillance des IRA est organisée auprès des collectivités de personnes âgées où toute survenue de plus de 3 cas d'IRA en moins de 8 jours est à signaler à l'autorité de santé. Depuis 2006, les données sont saisies sur une application unique gérée par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Des informations sont recueillies entre autres sur les mesures de contrôle, notamment l'utilisation d'antiviraux en prophylaxie et les recherches étiologiques.

En 2011-12, 921 foyers d'IRA ont été signalés, soit globalement dix fois plus que la moyenne annuelle depuis la mise en place de la surveillance. L'évolution du nombre de foyers par semaine était assez parallèle à celle du taux hebdomadaire d'incidence des consultations pour syndromes grippaux du réseau Sentinelles. Sur les 921 épisodes signalés, 39 % avaient une étiologie connue : 37 % étaient rapportés comme un épisode de grippe et 2 % étaient liés à des infections à pneumocoque [1]. La durée des épisodes attribués à la grippe était de 12 jours en moyenne avec une médiane à 10. Une chimioprophylaxie par INA a été mise en place dans 38 % des épisodes de grippe. Le délai moyen de mise en place était de 6 jours avec une médiane à 5. Le taux d'attaque dans les établissements où une chimioprophylaxie avait été instaurée était légèrement plus bas (29 %) que dans les autres établissements (31 %) mais la différence n'était pas significative. De même, la létalité, la part de personnes hospitalisées ou la durée de l'épisode ne montraient pas de différences significatives entre les établissements où la chimioprophylaxie a été instituée et les autres, sans qu'on puisse ajuster ni sur le niveau d'exposition, ni sur la fragilité des résidents. Il n'y a pas d'informations sur le taux d'attaque dans la collectivité au moment de la mise en place de la chimioprophylaxie, ni sur l'évolution de l'incidence après cette mise en place. A noter qu'une chimioprophylaxie a été mise en place dans 7 % des épisodes (n=41) non attribués à la grippe sans qu'on puisse faire la part entre l'erreur de codage, de prescription ou si celle-ci s'est faite uniquement sur un diagnostic clinique.

4.2 - Utilisation des INA en curatif

L'utilisation des INA en curatif est approchée par la surveillance des cas graves. Depuis la pandémie grippale, une surveillance des cas graves admis en réanimation a été mise en place. En 2009-10, pour chacun des cas, le traitement curatif par antiviraux ainsi que la date de prescription étaient collectées. Une analyse multivariée a été réalisée en février 2010 pour identifier, parmi les 1065 adultes admis en réanimation avec une grippe A(H1N1)pdm09 confirmée, les facteurs associés à un décès ou à un besoin de ventilation mécanique. Recevoir des INA dans les 2 jours après le début des signes réduisait le risque de décès ou de ventilation mécanique par 2 pour les patients porteurs d'une comorbidité après ajustement sur l'âge (OR : 0,5 95% IC : 0,3-0,7) par rapport aux patients recevant le traitement après 2 jours ; l'association était à la limite de la significativité chez les patients

sans comorbidités (OR : 0,5 95% IC : 0,2-1,3). Ces données étaient en faveur de l'efficacité des antiviraux en curatif pour réduire les formes graves [2].

En 2010-11 et 2011-12, pour simplifier le questionnaire, les dates de prescription des antiviraux ou de début de symptômes n'ont plus été recueillies. La question a été modifiée et portait sur l'existence d'une prescription avant l'admission à l'hôpital. Les données manquantes sont très nombreuses (40 %) et la proportion de patients traités est passée de 17 % en 2011 à 3 % en 2012. Aucune autre analyse n'est possible puisque la date de début des signes n'est pas connue.

Au total, ces données sont en faveur d'une efficacité des INA prescrits dans les 48 H en curatif pour réduire les formes les plus graves de grippe. Par contre, il est très difficile de préjuger de l'intérêt de la prophylaxie en collectivité de personnes âgées. La chimioprophylaxie est mise en place uniquement dans un peu plus d'un tiers des cas, assez tardivement après le premier cas et son impact sur la dynamique du foyer épidémique ne peut pas être évaluée à partir des données recueillies. Seule l'analyse des courbes épidémiques permettrait de savoir si la prescription est faite avant qu'une trop grande partie de la collectivité soit touchée, d'évaluer son impact et sa valeur ajoutée par rapport aux mesures de contrôle standard.

Références

- [1] Equipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine, Saison 2011-12. BEH 2012 Oct 9;424-27.
- [2] Fuhrman C, Bonmarin I, Bitar D, Cardoso T, Duport N, Herida M, et al. Adult intensive-care patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection. *Epidemiol Infect* 2011 Aug;139(8):1202-9.

5 - Diagnostic rapide de la grippe

Le diagnostic clinique de grippe (fièvre au-delà de 37,8°C et toux sèche précoce ou mal de gorge) présente une valeur prédictive positive de plus de 70 % chez les patients hospitalisés durant la saison de circulation du virus grippal [1]. En milieu ambulatoire, au mieux 64 % des syndromes grippaux sont des gripes confirmées, la notion de contact, de toux et d'expectoration dès le premier jour et de fièvre au-delà de 37,8°C ayant un rapport de vraisemblance au mieux de 3,35 (95%IC 2,67-4,03) [2]. Mais beaucoup de tableaux ne sont pas typiques, en particulier chez les personnes âgées ou en cas de facteurs de comorbidité associés. Les facteurs prédictifs d'une grippe varient aussi en fonction du sous type de virus [3].

Le diagnostic de grippe au laboratoire a reposé historiquement sur la culture du virus donnant des résultats en 3 à 10 jours, délai trop long pour avoir un impact sur la prise en charge du patient. Elle est maintenant remplacée par le diagnostic virologique moléculaire (RT-PCR) devenu le « gold standard ». La sensibilité et la spécificité de la RT-PCR sont de 2 à 13 % supérieures à la culture et le résultat demande quelques heures seulement [4]. Mais ce diagnostic moléculaire est aussi le plus coûteux et le moins accessible au plus grand nombre puisqu'il est réalisé par du personnel formé et dans des laboratoires équipés.

L'utilisation de tests de diagnostic rapides avait pour objectifs de pallier ces obstacles : simples d'utilisation au coup par coup, donnant des résultats en 15 à 30 minutes, utilisables au cabinet médical des praticiens. Il faut souligner que leur coût n'est pas négligeable, parfois assez proche d'un test moléculaire fait au coup par coup. Leurs avantages comme leurs contraintes sont à mettre en regard de leurs performances intrinsèques.

Une méta-analyse canadienne récente [5]) concernant 26 tests de diagnostics rapides de la grippe évalués dans 159 études a montré que ces tests diagnostics présentaient une sensibilité (poolée) de 62,3 % (95% IC, 57,9 % à 66,6 %) et une spécificité de 98,2 % (IC, 97,5 % à 98,7 %). Le ratio de probabilité positive (rapport de vraisemblance) était de 34,5 (IC, 23,8 à 45,2) et négative de 0,38 (IC, 0,34 à 0,43). Les estimations de la sensibilité étaient très hétérogènes, car en général inférieures chez l'adulte (53,9 % [IC, 47,9 % à 59,8 %]) par rapport à l'enfant (66,6 % [IC, 61,6 % à 71,7 %]), et elles étaient plus élevées pour les virus influenza A (64,6 % [IC, 59,0% à 70,1%]) que pour les virus influenza B (52,2 % [IC, 45,0% à 59,3%]).

Ainsi, la positivité d'un test peut confirmer le diagnostic mais sa négativité ne permet pas de l'éliminer. A titre de comparaison, les tests de diagnostics rapides de l'infection VIH ont une sensibilité et spécificité supérieures à 99 %, ceux de l'infection à Streptocoque A, ont une sensibilité supérieure à 90 % pouvant aller jusqu'à 98 % et une spécificité supérieure à 95 %.

Par contre, les TDR de grippe deviennent intéressants dans les collectivités où la survenue de cas groupés d'infections respiratoires aiguës permet en multipliant le nombre de patients testés de pallier leur manque de sensibilité. Trois tests correctement faits dans les 48 heures après le début des signes sont requis pour écarter le diagnostic de grippe (s'ils sont tous négatifs) ou le confirmer.

En 2005, une enquête du CDC [6] menée sur internet, a montré que l'utilisation des tests rapides aux USA dépendait de la spécialité médicale pratiquée, les urgentistes et les pédiatres étant les plus grands utilisateurs devant les internistes. Les autres variables associées à l'utilisation des tests rapides étaient le fait que le malade soit bien assuré et le lieu d'exercice. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude de faisabilité du test rapide de grippe en ambulatoire en France

En pratique clinique ambulatoire, les INA, pour avoir une chance de présenter un certain intérêt, doivent être prescrits dans les 48 premières heures après le début des symptômes. Cela implique *ipso facto* que le résultat des tests rapides soit obtenu dans le même délai.

Or, du fait des coûts et des délais de péremption, les tests rapides actuels sont rarement disponibles au cabinet du médecin. De plus l'accès au laboratoire disposant de cette technique ou de la RT-PCR n'est pas toujours facile ou peut être considéré trop contraignant pour une maladie jugée le plus souvent bénigne.

Devant la contrainte de ces conditions favorables requises en ambulatoire et la sensibilité jugée insuffisante des tests rapides, les différents rapports et avis du HCSP n'ont jamais exigé que les tests rapides de la grippe ou la RT-PCR représentent un préalable indispensable à la mise sous antiviraux [7] même s'il est toujours souhaitable de pouvoir documenter une infection par un diagnostic virologique direct de façon rapide ou semi rapide (ce qui exclut l'utilisation de la mise en évidence d'une montée des anticorps)..

Références

- [1] McGeer AJ. Diagnostic testing or empirical therapy for patients hospitalized with suspected influenza: what to do? Clin Infect Dis. 2009 Jan 1;48 Suppl 1:S14-9.
- [2] Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. BMC Fam Pract. 2011 Feb 9;12:4.
- [3] Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ. Evaluation of clinical case definitions of influenza: detailed investigation of patients during the 1995-1996 epidemic in France. Clin Infect Dis. 1999 Feb;28(2):283-90.

- [4] World Health Organization. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis. Geneva: World Health Organization; July 2005. Accessed at www.who.int/influenza/resources/documents/rapid_testing/en/index.html on 22 July 2010.
- [5] Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Apr 3;156(7):500-11. Epub 2012 Feb 27.
- [6] Katz MA, Lamias MJ, Shay DK, Uyeki TM. Use of rapid tests and antiviral medications for influenza among primary care providers in the United States. *Influenza Other Respi Viruses.* 2009 Jan;3(1):29-35.
- [7] HCSP. Recommandations d'utilisation des antiviraux (inhibiteurs de neuraminidase) en période de circulation du virus A(H1N1)pdm09 en extra hospitalier (référence à affiner, en rajouter d'autres...)

6 - Synthèse et recommandations

6-1 - Synthèse

Le HCSP a pris en considération :

- les données de la littérature concernant l'utilisation des antiviraux (inhibiteurs de la neuraminidase)

➤ en curatif

- dans le cas de la grippe saisonnière confirmée au laboratoire, l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) a été démontrée sur la réduction de la durée des symptômes mais ce gain est d'une seule journée, et sur la réduction de leur intensité (Niveau A)⁵
- dans le cas des syndromes grippaux sans confirmation virologique, les INA ont un effet peu probant sur la réduction de l'hospitalisation et sur le risque de complications respiratoires hautes et basses (Niveau B) ;
- dans le cas des gripes confirmées touchant des patients à haut risque de complications, l'efficacité des INA a été démontrée sur la réduction du risque d'hospitalisation (Niveau B) ;
- dans tous les cas, un traitement débuté le plus précocement possible (dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes) est associé à une efficacité optimale des INA (Niveau A).

➤ en prophylaxie

- les INA ont une efficacité démontrée en pré et post exposition chez les personnes immunocompétentes (Niveau A).

- les données sur la résistance

Il existe un risque démontré d'acquisition de la résistance aux INA chez des patients traités surtout les personnes immunodéprimés et les enfants. Des cas de transmission communautaire de virus résistants de même que des cas de transmission nosocomiale ont été démontrés, en particulier chez des enfants. Les virus résistants ont un potentiel de

⁵ Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe 2.

transmission et de vitalité non altéré par la présence de la mutation conférant la résistance. Ces données récentes incitent à la mise en œuvre d'une surveillance renforcée de la prévalence des virus résistants dans la communauté ainsi qu'à une utilisation raisonnée des antiviraux.

- les données sur la tolérance

Concernant l'oseltamivir, les études de pharmacovigilance ont rapporté des événements indésirables fréquents, essentiellement d'ordre digestif, plus rarement des réactions d'hypersensibilité diverses. Des effets indésirables d'autre nature, en particulier neuropsychiatriques sont sous surveillance, même si le lien de causalité est difficile à démontrer. Sur la base des données disponibles jusqu'au 15 août 2011, les autorités de santé européennes ont conclu à un profil de sécurité similaire à celui déjà mis en évidence et à l'absence de nouveau signal de pharmacovigilance. Par conséquent, en mars 2012, le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments a considéré que le rapport bénéfice/risque de TAMIFLU® était maintenu positif. Le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché a été accordé, assorti de conditions incluant l'obligation par le laboratoire de continuer à déposer des rapports actualisés de pharmacovigilance annuels. Un plan de gestion des risques européen a été mis en place.

6-2 - Recommandations

En conséquence, le HCSP rappelle tout d'abord l'importance de la vaccination grippale saisonnière pour les populations ciblées par les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur (liste des personnes ciblées par la vaccination grippale en annexe 1).

Le HCSP rappelle également que les présentes recommandations ne sont émises que pour la période de circulation des virus de la grippe saisonnière définie par les réseaux de surveillance⁶.

Le HCSP recommande une utilisation ciblée des INA et quels que soient les antécédents vaccinaux selon les modalités suivantes :

1) Un traitement curatif par les INA chez les personnes symptomatiques dans les situations suivantes

- personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination ;
- personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état général s'aggrave selon l'appréciation du médecin ;
- personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.

L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié le plus rapidement possible, sans attendre le résultat du test de confirmation virologique du diagnostic s'il a été réalisé.

2) Un traitement préemptif par les INA, c'est-à-dire à dose curative, chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales par le médecin, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.

⁶ Bulletin de l'Institut de veille sanitaire intégrant l'ensemble des données des réseaux de surveillance.

Ce sont par exemple les personnes présentant des comorbidités graves et/ou instables, comme les affections cardio-pulmonaires graves ou les personnes immunodéprimées, qu'elles vivent ou non en collectivité.

Ce traitement doit également être initié le plus rapidement possible sans attendre le résultat du test de confirmation virologique du diagnostic s'il a été réalisé.

Bien qu'il s'agisse d'une prescription hors AMM, le HCSP estime que le rapport bénéfice/risque est très en faveur de ce traitement chez ces patients. En effet, un traitement post-exposition à demi-dose exposerait à un risque de manque d'efficacité et d'émergence de virus résistants si le patient devient symptomatique.

3) Un traitement prophylactique en post-exposition par les INA

- Uniquement chez les personnes jugées à risque de complications âgées de 1 an et plus y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit (cf. Annexe 3) datant de moins de 48 H avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe.
- En collectivités de personnes à risque (ex : collectivités de personnes âgées)

La prophylaxie peut être étendue au-delà des indications ci-dessus à l'ensemble de l'unité géographique affectée dans la collectivité (service, étage...) si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- présence d'un foyer de cas groupés d'infections respiratoires aiguës ;
- diagnostic virologique de grippe positif (par test de diagnostic direct uniquement, sérologie exclue) ;
- notion de contacts étroits impossible à définir ;
- nombre quotidien de nouveaux cas toujours en augmentation ;
- au moins deux tiers des résidents dans l'unité ciblée pour la prophylaxie non encore atteints.

Le mode d'administration et les posologies usuelles des INA en curatif et en prophylaxie sont rappelés en annexe 4.

Le HCSP ne recommande pas :

- Un traitement antiviral curatif par les INA chez les personnes symptomatiques sans facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination.
- Une prophylaxie post-exposition dans la population générale et les collectivités de personnes sans facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination.
- Une prophylaxie prolongée en pré exposition par les INA.

Annexe 1 – Liste des personnes ciblées par la vaccination grippale

- Personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Personnes, y compris enfant de moins d'un an et femmes enceintes, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
 - diabète de type 1 et de type 2 ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
 - Prématurés âgés de moins de 12 mois.
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
- Femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse et personnes obèses (IMC≥30).

Annexe 2 - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées 	<p>A Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	<p>B Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoin <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p>C Faible niveau de preuve scientifique</p>

Source : Ansm

Annexe 3 – Contacts étroits

Les contacts étroits [particulièrement exposés aux contaminations par gouttelettes] sont définis comme :

- les personnes partageant le même lieu de vie que le cas index : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat ... ;
- Le contact direct, en face à face, à moins d'un mètre du cas index au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau; voisins du cas index dans un avion ou un train.

Annexe 4 – Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase : mode d'administration et posologies usuelles

	Chez l'adulte		Chez l'enfant	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
Oseltamivir	<i>Voie orale</i> 75 mg x 2/jour pendant 5 jours	<i>Voie orale</i> 75 mg/jour pendant 10 jours	<i>Voie orale</i> 13 ans et plus 75 mg x 2/jour pendant 5 jours <i>1-12 ans :</i> 10 à 15 kg : 30 mg x 2/j > 15 à 23 kg : 45 mg x 2/j > 23 à 40 kg : 60 mg x 2/j > 40 kg: 75 mg x 2/j pendant 5 jours	<i>Voie orale</i> 13 ans et plus 75 mg x 1/jour pendant 10 jours <i>1-12 ans :</i> 10 à 15 kg : 30 mg x 1/j > 15 à 23 kg : 45 mg x 1/j > 23 à 40 kg : 60 mg x 1/j > 40 kg: 75 mg x 1/j pendant 10 jours
Zanamivir	<i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/jour pendant 5 jours	<i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour pendant 10 jours	<i>Voie inhalée</i> A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour pendant 5 jours	<i>Voie inhalée</i> A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour pendant 10 jours

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AV	Antiviraux
Bis	<i>Bis in die</i>
CDC	<i>Centre for Disease control and prevention</i> (Atlanta, USA)
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations du HCSP
DGS	Direction générale de la santé
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Stockholm - Suède)
ECR	Etudes contrôlées randomisées
Ehpad	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EI	Evénement indésirable
EIG	Evénement indésirable grave
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Reports</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDR	Facteur de risque
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
ILI	<i>Influenza-like illness</i>
INA	Inhibiteurs de la neuraminidase
InVS	Institut de veille sanitaire
ITT	Intention de traiter
OMS	Organisation mondiale de la santé
Os	Oseltamivir
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")
PEP	Prophylaxie post exposition
PGR	Plan de gestion de risque
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
SMR	Service médical rendu
Zvr	Zanamivir

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
Contexte	7
1 - Données de la littérature	7
1.1 - Principales études ayant servi à l'évaluation des inhibiteurs de la neuraminidase (INA)	7
1.2 - Synthèse de la littérature réalisée par l'InVS en octobre 2009	23
1.3 - Données actualisées de la littérature depuis 2009	23
1.3.1 - <i>La seule publication institutionnelle mise à jour depuis 2009 est celle du CDC datant de janvier 2011</i>	23
1.3.2 - <i>Les méta analyses et Etudes contrôlées randomisées récents</i>	25
1.4 - Evaluation du service médical rendu (SMR) de l'oseltamivir en traitement curatif de la grippe en période de circulation des virus (grippe saisonnière) et lors de pandémie grippale	27
2 - Résistance aux antiviraux	29
2.1 - Inhibiteurs de M2	29
2.2 - Inhibiteurs de Neuraminidase	29
3 - Antiviraux - Données de tolérance	33
4 - Evaluation de l'utilisation des antiviraux au travers de la surveillance de la grippe en France	35
5.1 - Utilisation des antiviraux en chimioprophylaxie	35
5.2 - Utilisation des antiviraux en curatif	35
5 - Diagnostic rapide de la grippe	36
6 - Synthèse et recommandations	38
6.1 - Synthèse	38
6.2 - Recommandations	39
ANNEXES	
Annexe 1 - Liste des personnes ciblées par la vaccination grippale	41
Annexe 2 - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades	42
Annexe 3 - Contacts étroits	43
Annexe 4 - Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase : mode d'administration et posologies usuelles	44

GLOSSAIRE	45
TABLE DES MATIERES	46
TABLEAUX - Inhibiteurs de la neuraminidase et grippe saisonnière – Revue de la littérature (études princeps)	
Tableau 1 - Oseltamivir, Tamiflu® : études en curatif	8
Tableau 2 - Oseltamivir, Tamiflu® : études en prophylaxie	12
Tableau 3 - Zanamivir, Relenza®, étude en curatif	15
Tableau 4 - Zanamivir, Relenza®, étude en prophylaxie	19

Utilisation des antiviraux en extra-hospitalier en période de grippe saisonnière

Les antiviraux (inhibiteurs de la neuraminidase) ont une efficacité démontrée en traitement curatif sur la réduction du risque d'hospitalisation dans les cas de grippe saisonnière touchant des personnes à risque de complications. Toutefois, il existe un risque d'acquisition de résistance et des données récentes incitent à une utilisation raisonnée de ces antiviraux.

En période de circulation des virus de la grippe saisonnière, le HCSP recommande donc une utilisation ciblée des antiviraux en population générale et dans les collectivités de personnes à risque aussi bien en traitement curatif qu'en traitement post-exposition.

L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, celui-ci doit être initié le plus rapidement possible, sans attendre le résultat du test de confirmation virologique du diagnostic s'il a été réalisé.

Le HCSP rappelle également l'importance de la vaccination grippale saisonnière pour les populations ciblées par les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.

Le HCSP ne recommande pas l'utilisation des antiviraux en curatif ou en post-exposition chez les personnes sans facteur de risque de complications grippales graves.