

AVIS

relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière

3 mars 2015

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 27 février 2015 une saisine de la Direction générale de la santé relative à la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière. Cette saisine survient dans un contexte de constat actuel de tensions importantes dans l'approvisionnement du marché en Tamiflu® qui pourraient évoluer vers une rupture de stock de toutes les présentations de ce médicament si les ventes se maintiennent au niveau actuel correspondant à un pic d'activité grippale d'une ampleur particulière.

Il est demandé au HCSP de :

- prioriser les indications thérapeutiques figurant dans l'avis du HCSP du 9 novembre 2012 relatif à l'utilisation des antiviraux chez des 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 ;
- proposer des alternatives à l'utilisation de l'oseltamivir.

Le HCSP a pris en considération

➤ La situation épidémiologique actuelle

L'épidémie de grippe de la saison 2014-2015 a atteint son pic lors de la semaine 06/2015 (du 02 au 08/02/2015). Elle devrait poursuivre sa décroissance durant encore quelques semaines. Elle est marquée par une ampleur particulière tant en termes de nombre de cas, que de complications et de décès, par la conjonction de trois facteurs :

- Il s'agit d'une épidémie importante, avec, en semaine 8, une estimation de 2,5 millions de personnes atteintes d'un syndrome grippal depuis le début de l'épidémie.
- Elle est caractérisée par la circulation majoritaire de virus de type A(H3N2), connus pour être responsables de formes graves chez les sujets à risque, en particulier les personnes âgées.
- L'efficacité du vaccin est sub-optimale, une partie importante des virus A(H3N2) circulants étant des variants de la souche vaccinale, non couverts par le vaccin.

Cette situation se traduit par un excès de mortalité toutes causes, observé cet hiver, supérieur à celui observé habituellement.

➤ Les dernières données sur l'efficacité et la tolérance des antiviraux (inhibiteurs de la neuraminidase - INA)

L'efficacité et la tolérance des antiviraux avait déjà été développées dans le rapport du HCSP du 9 novembre 2012 [1].

Depuis cette date, deux méta-analyses récentes ont étudié l'efficacité des antiviraux antigrippaux [2,3]. L'une des limites majeures de ces études a été le faible nombre, dans les essais

sélectionnés, des sujets âgés de plus de 65 ans ou présentant un autre facteur de risque de grippe compliquée, diminuant la puissance des analyses réalisées ou ne les permettant pas dans ces sous-groupes.

Les deux méta-analyses ont inclus 12 [2] et 11 [3] études « publiées ou non » comparant l'oseltamivir à un placebo de façon contrôlée, randomisée, en double aveugle chez l'adulte. Chez des adultes présentant un syndrome grippal depuis moins de 36 heures, l'analyse en intention de traiter (ITT) mettait en évidence une diminution de la durée des symptômes de 17,8 à 20,7 heures en moyenne chez les patients traités par oseltamivir (de 25,2 à 25,4 heures en analysant seulement les personnes ayant une grippe confirmée : « intention de traiter des patients infectés » (ITTI)). L'analyse en sous-groupe chez les patients à risque montrait, en ITTI, une tendance à la baisse non significative de la durée des symptômes.

Chez l'adulte en ITTI dans la première méta-analyse [2], le risque de complications de type infections respiratoires basses nécessitant un traitement par antibiotique était réduit : 65/1 544 (4,2 %) dans le groupe oseltamivir par rapport à 110/1 263 (8,7 %) dans le groupe placebo ; risque relatif (RR)=0,56 [IC95% : 0,42 à 0,75]. Il en était de même pour les pneumopathies (RR=0,4 [IC95 : 0,19 à 0,84]). Une différence pour ces deux indicateurs était également mise en évidence en ITT. Chez les patients à risque de grippe compliquée, en ITTI, le risque de complications de type infections respiratoires basses nécessitant un traitement par antibiotique était réduit : 45/371 (12,1 %) dans le groupe oseltamivir par rapport à 72/403 (17,9 %) dans le groupe placebo ; RR=0,70 [IC95% : 0,49 à 0,98].

Dans la seconde méta-analyse [3], le risque de pneumopathie diminuait très légèrement chez l'adulte en ITTI (différence de risque RD=- 0,9 % ; intervalle de confiance IC95% -0,1 à -1,7), ainsi que le taux de complications nécessitant un traitement par antibiotique en incluant les complications de type « bronchite » en complément de « otite, sinusite et pneumopathie » (RD=- 2,8 % ; IC95% -0,6 à -4,9). Dans l'ensemble de la population (avec et sans facteur de risque et quel que soit l'âge), aucune diminution des complications et des hospitalisations n'a été montrée en ITT.

Chez l'adulte en ITTI dans la première méta-analyse [2], le risque d'hospitalisation quelle que soit la cause était réduit (9/1591 (0,6 %) dans le groupe oseltamivir par rapport à 22/1 302 (1,7 %) dans le groupe placebo ; RR=0,37 [IC95% : 0,17 à 0,81]). L'analyse en sous-groupe en ITT montrait une tendance à la baisse non significative. Dans la seconde méta-analyse [3], aucune diminution des hospitalisations n'a été montrée en ITT. Aucune analyse en ITTI n'était disponible.

Par ailleurs, il a été montré que la durée du portage viral diminuait chez les patients traités par oseltamivir [4]. De même, il a été mis en évidence une tendance à la diminution de la transmission intrafamiliale en cas d'utilisation de l'oseltamivir, sans apporter de conclusion définitive [5].

Le nombre de décès était trop faible dans les études pour permettre d'évaluer l'impact de l'oseltamivir sur la mortalité.

En ce qui concerne la tolérance au INA, l'une des deux méta-analyses récentes [1] montrait que la prise d'un traitement par oseltamivir augmentait le risque de nausée (9,9 % dans le groupe oseltamivir par rapport à 6,2 % dans le groupe placebo ; risque relatif (RR)=1,6 [IC95% : 1,29 à 1,99]) et de vomissement (8 % dans le groupe oseltamivir par rapport à 3,3 % dans le groupe placebo ; RR=2,43 [IC95% : 1,83 à 3,23]). Il n'était pas montré de différence en ce qui concernait les troubles neurologiques, psychiatriques ou les effets indésirables graves. Des cas de troubles neuropsychiatriques ont été rapportés, mais n'ont pas pu être imputés à ce jour aux antiviraux [6-8].

➤ L'utilisation des antiviraux

● en médecine de ville

Une étude récente menée en consultation de médecine générale [9] a montré que le taux de prescription de l'oseltamivir chez les patients grippés présentant un facteur de risque de grippe compliquée diminuait d'année en année depuis 2009. Il était de 61,1 % durant la pandémie en 2009, de 34,5 % durant l'épidémie de grippe saisonnière de 2010-2011,

de 23,6 % en 2011-2012, et de 19,6 % en 2012-2013. Parallèlement, sur la même période, les taux de prescription d'oseltamivir chez les patients grippés sans facteur de risque étaient respectivement de 12,3 %, 4,4 %, 5,9 % et 3,2 %. Les facteurs associés à la prescription d'oseltamivir étaient l'existence d'une pathologie chronique chez les sujets âgés de moins de 65 ans (Odds Ratio (OR)=14,85; IC95% 13,00-16,97) et chez ceux âgés de 65 ans et plus (OR 7,54 ; 5,86-9,70), la grossesse (OR 10,63; 7,67-15,76), l'obésité (OR 4,67 ; 3,50-6,22), le fait d'avoir consulté durant la pandémie A(H1N1)pdm2009 (OR 3,19 ; 2,93-3,48) et d'avoir 65 ans ou plus sans pathologie chronique (OR 1,35; 1,04-1,74). Le nombre de boîtes d'antiviraux délivrées en pharmacie durant la pandémie A(H1N1)pdm09 a été de 835 pour 100 000 habitants, et en moyenne de 275 pour 100 000 habitants durant les trois épidémies de grippe qui ont suivi. Cette non-prescription systématique des INA chez les patients à risque présentant un syndrome grippal a également été montrée aux Etats-Unis [10-11].

- **en établissement de santé, collectivités de personnes âgées**

Les données n'ont pas pu être obtenues à ce jour.

- **Les données concernant les stocks actuels d'oseltamivir**

En ce qui concerne la seule spécialité disponible à ce jour, Tamiflu® (oseltamivir) par voie orale, seul un stock résiduel de Tamiflu® 75 mg gélule était disponible au niveau du laboratoire Roche le 27 février dernier. La distribution de ces unités, disponibles en quantité limitée, est contingentée au niveau des grossistes-répartiteurs afin de pouvoir préserver ces stocks dans l'attente d'une reprise des approvisionnements.

A ce stade, le laboratoire Roche prévoit une reprise d'approvisionnement pour les trois dosages 75 mg, 45 mg et 30 mg à compter de la semaine prochaine (semaine 11). Les modalités de reprise de cette distribution seront définies en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Il existe par ailleurs un stock de Tamiflu® (dosages 30, 45 et 75 mg) au niveau de l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus) qui est mobilisable via des procédures spécifiques.

L'Eprus est en capacité de distribuer des traitements aux pharmacies hospitalières et aux agences régionales de santé (ARS) mais pas au niveau des officines de ville.

La situation est donc actuellement très tendue pour les officines de ville alors qu'il existe des solutions pour subvenir aux besoins des hôpitaux et des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) (via l'ARS probablement).

- **Les données sur les autres antiviraux**

Les seuls antiviraux ayant montré une efficacité contre la grippe sont l'oseltamivir par voie orale et le zanamivir par voie inhalée.

Différents antiviraux sont en cours de développement ou disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'étranger. Le zanamivir (Relenza®) a une AMM mais n'est plus commercialisé en France depuis fin juillet 2009. Cependant, des stocks pourraient être mobilisables selon des modalités qui seraient à définir en lien avec l'ANSM.

A ce jour, seules quelques Autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) ont été octroyées pour le zanamivir injectable.

Le HCSP rappelle tout d'abord l'importance du respect des mesures d'hygiène

- **en milieu communautaire et en milieu familial (masques chirurgicaux et hygiène des mains) pour limiter le risque de transmission et de contamination en particulier des très jeunes enfants et des personnes présentant des co-morbidités les exposant particulièrement à des formes de grippe grave ;**

- **dans la prise en charge des infections respiratoires aussi bien en cabinet de ville qu'en milieu hospitalier :**

- **les précautions standard (appliquées à tous les patients)**

dont la stricte application des procédures d'hygiène des mains (par les professionnels et par les patients) qui est essentielle et doit reposer sur la friction hydro-alcoolique

ET

- **les précautions complémentaires de type « gouttelettes »**

avec port d'un masque chirurgical par les patients (en consultation, dès son entrée à l'hôpital, au service des urgences, et lorsqu'il sort de sa chambre) et par les professionnels (en consultation, dès l'entrée dans le box des urgences ou de la chambre) et lunettes si risque de projection oculaire.

En cas d'hospitalisation, celle-ci se fera en chambre individuelle ou à défaut quand cela n'est pas possible en regroupant des patients grippés dans la même chambre (cohorting).

Pour les situations susceptibles de générer des aérosols de particules potentiellement contaminantes (intubation/extubation, ventilation mécanique avec circuit expiratoire « ouvert », ventilation mécanique non invasive (VNI), aspiration endotrachéale, fibroscopie bronchique, kinésithérapie respiratoire, aérosolthérapie, prélèvement nasal ou nasopharyngé), le port d'un appareil de protection respiratoire (masque) FFP2 est recommandé pour le soignant, associé selon le risque d'exposition aux liquides biologiques au port de lunettes de protection, de surblouses à manches longues et de gants.

- **l'importance de la gestion de l'environnement du patient** et plus particulièrement le bionettoyage et l'aération fréquente des locaux, dans les établissements de santé comme dans les établissements médico-sociaux.

Le HCSP réitère les recommandations faites dans son avis du 9 novembre 2012 [1].

- **Le HCSP recommande que les INA soient strictement utilisés dans le cadre des recommandations et notamment :**
 - **qu'il n'y a pas lieu de prescrire un traitement antiviral curatif chez les personnes symptomatiques ne présentant pas de facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination ;**
 - **qu'il n'y a pas lieu de prescrire une prophylaxie post-exposition, en population générale et dans les collectivités, chez les personnes ne présentant pas de facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination ;**
 - **qu'il n'y a pas lieu de prescrire une prophylaxie prolongée en pré exposition.**
- **Le HCSP recommande une utilisation ciblée des INA et quels que soient les antécédents vaccinaux selon les modalités résumées suivantes :**
 - **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.

- **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.**

Ce sont par exemple les personnes présentant des co-morbidités graves et/ou instables, comme les affections cardiopulmonaires 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.

- **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 2) datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe.
 - En collectivités de personnes à risque (ex : collectivités de personnes âgées).

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

Le HCSP recommande, en cas de situation de contingentement des antiviraux (INA), que :

- leur prescription chez les personnes âgées de plus de 65 ans, pourtant éligibles à la vaccination, ne soit pas systématique mais soit appréciée au cas par cas, en fonction de la présence ou non de facteurs de co-morbidité ;
- une attention toute particulière soit accordée au respect de la posologie chez l'enfant, ce qui nécessite de pouvoir disposer de formulation à 30 mg et 45 mg.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour du Comité technique des vaccinations. Aucun conflit d'intérêt identifié.

Avis validé par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis du 9 novembre 2012 relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=297> (consulté le 25/02/2015).

[2] Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015. pii: S0140-6736(14)62449-1. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1.

[3] Ebell MH, Call M, Shinholser J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *Fam Pract*. 2013; 30: 125-33.

Disponible sur <http://fampra.oxfordjournals.org/content/30/2/125.full.pdf+html> (consulté le 25/02/2015).

[4] 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(9218): 1845-50.

[5] Ng S, *et al*. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(5): 707-14.

Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/5/707.full.pdf+html> (consulté le 25/02/2015).

[6] Hoffman KB, Demakas A, Erdman CB, Dimbil M, Doraiswamy PM. Neuropsychiatric adverse effects of oseltamivir in the FDA Adverse Event Reporting System, 1999-2012. *BMJ*. 2013; 347: f4656. doi: 10.1136/bmj.f4656.

[7] Toovey S, *et al*. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2008; 31(12): 1097-114.

[8] Jones M, Hama R, Jefferson T, Doshi P. Neuropsychiatric adverse events and oseltamivir for prophylaxis. *Drug Saf*. 2012; 35(12): 1187-88; author reply 1188-90. doi: 10.2165/11641690-000000000-00000.

[9] Blanchon T, *et al*. Use of neuraminidase inhibitors in primary health care during pandemic and seasonal influenza between 2009 and 2013. *Antivir Ther*. 2015. doi: 10.3851/IMP2945

[10] Ison MG. Failing Our Patients by Suboptimally Treating Influenza Infections. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(6): 783-86. doi: 10.1093/cid/ciu425.

[11] Havers F, *et al*. Use of Influenza Antiviral Agents by Ambulatory Care Clinicians During the 2012-2013 Influenza Season. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(6): 774-82. doi: 10.1093/cid/ciu422.

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 ;
 - diabètes 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 ;
 - Prematurés 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.**
- **Personnes obèses (IMC \geq 30).**

Annexe 2 – 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 3 – Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase : mode d'administration et posologies usuelles

	<i>Chez l'adulte</i>		<i>Chez l'enfant</i>	
	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

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr