

AVIS

relatif à la stratégie d'utilisation des antiviraux et au dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux dans le cadre d'une pandémie grippale

4 mars 2011

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

Il était demandé au HCSP :

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

L'analyse épidémiologique ainsi que les éléments nécessaires à la réponse à cette saisine sont présentés ci-après.

Situation épidémiologique vis-à-vis des risques H1N1 2009, H5N1 et d'autres virus grippaux

- Concernant la grippe à virus A(H1N1)2009 aux niveaux national et international

A partir de l'estimation du réseau Sentinelles, de la proportion de personnes grippées ayant eu recours aux soins en médecine de ville et d'estimations de la proportion de patients infectés mais asymptomatiques, l'Institut de veille sanitaire a estimé qu'entre 13 % et 24 % de la population de France métropolitaine aurait été touchée par le virus A(H1N1)2009.

Le nombre de patients admis en services de réanimation pour grippe (données PMSI) a été très supérieur à ce qui est observé habituellement lors des épidémies grippales saisonnières et ce, quelles que soient les tranches d'âge.

L'âge, l'obésité et le traitement antiviral tardif étaient associés à un plus grand risque à la fois d'être admis en réanimation parmi les adultes hospitalisés et de décéder ou d'avoir besoin d'une ventilation parmi les adultes en réanimation.

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

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

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

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

A ce jour, le risque d'une augmentation de la pathogénicité et de la transmissibilité du virus est faible.

- Concernant la grippe à virus A(H5N1). Situation internationale au 1^{er} juillet 2010

Le nombre de cas humains est en tendance décroissante mais le virus de la grippe A(H5N1) continue à circuler parmi les volailles et particulièrement au Bangladesh, en Égypte et en Indonésie où les enzooties demeurent intenses.

Le risque de pandémie dû à Influenza A(H5N1) reste toujours présent en raison des contacts entre les volailles ou les oiseaux et l'homme. Contrairement à la période de 2003 à 2004, ces contacts se produisent maintenant dans certains des secteurs urbains ou suburbains les plus peuplés dans le monde. Ceci augmente le risque de transmission mais sera aussi un défi pour les mesures habituelles de contrôle, difficiles à mettre en œuvre dans des milieux urbains à haute densité. Ces conditions pourraient aussi perturber la détection d'une pandémie naissante.

Les cas humains continuent et continueront à se produire tant que les épizooties ne sont pas maîtrisées.

La virulence du virus semble stable ; les délais et les conditions de prise en charge sont, pour l'instant, les principales hypothèses pour les différences de létalité.

Les données disponibles, et notamment celles recueillies à l'occasion des clusters, n'ont mis en évidence aucun signe d'une capacité améliorée de transmission interhumaine.

De nouvelles épizooties et de nouveaux cas humains sont régulièrement notifiés requérant le maintien proportionné des capacités de surveillance et de réponse.

- Concernant les autres virus grippaux

Le risque demeure inchangé à ce jour.

Effets de différentes modalités d'utilisation curative, préventive et préemptive des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) en tenant compte des connaissances acquises pendant la pandémie A(H1N1) de 2009

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

- *Efficacité curative*

De nombreux arguments indirects, tous consistants, sont en faveur de l'efficacité d'un traitement curatif précoce (<48 heures) pour la prévention des formes graves et la réduction des complications et des décès. Cette efficacité est retrouvée chez la femme enceinte et chez le sujet immunodéprimé. Chez des sujets sans facteur de risque, du fait de la survenue possible de formes graves, un traitement systématique précoce est justifié d'un point de vue du bénéfice de santé publique.

Il existe des arguments indirects suggérant qu'une dose augmentée pourrait être plus efficace pour le traitement des formes graves ou chez les sujets immunodéprimés et/ou en cas de replication virale prolongée. Une augmentation de posologie de l'oseltamivir (150 mg, 2 fois par jour) ne pose pas de problème de tolérance particulier. Son utilisation à double dose sur une durée plus longue (jusqu'à 10 jours) fait actuellement l'objet d'études. La voie parentérale est disponible pour l'oseltamivir, le zanamivir et le péramivir et c'est la voie à privilégier chez les sujets atteints de formes graves en réanimation, particulièrement en cas d'impossibilité de prise orale ou inhalée. La voie parentérale est également indiquée chez les patients n'évoluant pas

favorablement sous un traitement oral ou inhalé. En l'absence de forme intraveineuse, l'administration d'oseltamivir par sonde naso-gastrique est une alternative qui peut être considérée chez les sujets inconscients mais qui doit être validée sur le plan clinique. Cette voie d'administration présenterait des propriétés pharmacodynamiques équivalentes à la voie orale. Un ajustement est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

L'administration conjointe de deux antiviraux en traitement de première intention n'est pas à considérer *a priori* sauf cas particulier.

A ce jour, la réduction de l'infectiosité du sujet traité reste débattue et nécessite des études de confirmation.

Il paraît nécessaire de documenter l'efficacité des antiviraux chez le sujet âgé de plus de 65 ans, et chez le nourrisson âgé de moins de 1 an.

- *Efficacité préventive*

L'efficacité en prophylaxie de contact est confirmée dans la grippe H1N1 2009 et dans la grippe saisonnière. Le traitement prophylactique (demi-dose du traitement curatif pendant 10 jours) est préconisé dans certaines circonstances (épidémie de grippe saisonnière dans une institution de personnes âgées - Ehpad notamment) et s'il est rapidement instauré, permet de bloquer la diffusion de l'épidémie et de protéger les patients fragiles.

Il faut noter toutefois qu'il existe un risque de sélection de variants résistants lors d'un traitement à dose prophylactique des sujets en incubation.

- *Traitement préemptif*

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

Données de tolérance concernant les antiviraux

Au cours de la pandémie de 2009 en France, il y eu plus de 500 000 prescriptions sans qu'il y ait eu de signal inattendu particulier de pharmacovigilance que ce soit au niveau national ou au niveau international.

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

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

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

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

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

Acceptation par le public et par les médecins de différentes stratégies d'utilisation des antiviraux dans un contexte de pandémie

• *Médecins*

Les antiviraux ne bénéficiaient pas d'un a priori favorable du corps médical avant la pandémie et l'opinion a été peu modifiée par H1N1 2009. A l'issue d'une enquête réalisée auprès d'un échantillon aléatoire, il apparaît qu'un tiers des médecins ne prescrivent pas d'antiviraux et n'en prescriront pas. Les réserves exprimées par les médecins, principalement informés par la presse professionnelle, se focalisent sur le rapport bénéfice-risque, jugé défavorable.

Pour les médecins qui prescrivent des inhibiteurs de la neuraminidase, la motivation première est l'action sur le risque de complications, puis sur la durée de la maladie.

Le HCSP rappelle l'importance d'étudier les déterminants de la perception médicale et de tester des stratégies d'intervention visant à augmenter l'acceptabilité des mesures préconisées.

• *Public*

La perception du public de l'acceptabilité d'utilisation des antiviraux est inconnue en France. Aux Etats-Unis, l'acceptabilité des antiviraux a été très supérieure à celle du vaccin pandémique et on peut penser qu'il en est de même en France.

Les facteurs explicatifs de l'acceptabilité sont les mêmes que pour l'acceptabilité au vaccin pandémique (Etats-Unis) :

- inquiétude pour sa santé en cas d'infection ;
- confiance vis-à-vis du gouvernement et du médecin prescripteur ;
- inquiétude vis-à-vis de l'antiviral.

En France, des études de confirmation sont nécessaires.

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

Les travaux de modélisation médico-économique de stocks d'antiviraux ont montré qu'il existait une rationalité économique à la constitution de ces stocks. Dans les études les plus récentes intégrant une gestion du renouvellement du stock et un risque de pandémie variable dans le temps (trois fois par siècle), la constitution d'un stock pour le traitement de 20 à 30 % de la population est associée à un ratio coût/efficacité compris entre 10 et 30 000 \$ par année de vie ajustée sur la qualité (QALY) aux Etats-Unis ou en Angleterre.

La modélisation médico-économique est à réaliser en France.

Au total, le Haut Conseil de la santé publique constate :

- qu'à ce jour, la situation en matière de risque pandémique est comparable à celle qui préexistait au moment de l'élaboration de ces stocks ;
- que l'expérience acquise sur les antiviraux :
 - confirme l'efficacité du traitement curatif lorsqu'il est donné dans les 48 heures de l'apparition des premiers symptômes ;
 - incite à l'utilisation de schémas adaptés en termes de posologie, de voie d'administration et de durée dans des sous-groupes particuliers de la population ou en cas de formes graves ;
 - incite à proposer un traitement préemptif aux sujets contacts du fait de risque d'émergence de résistance.
 - montre un profil des effets indésirables notifiés conforme à celui décrit dans les Résumés des Caractéristiques du Produit actuels, et aucun effet indésirable nouveau et clairement attribuable à ces médicaments n'a été identifié.
- que l'acceptabilité concernant le recours aux antiviraux dans la grippe est modeste notamment du fait d'un faible bénéfice perçu ;

- qu'il est nécessaire d'accompagner par une communication appropriée les stratégies d'utilisation d'antiviraux en situation pandémique ;
- qu'en l'état des connaissances actuelles sur l'efficacité et la péremption des antiviraux, le maintien d'un stock permanent d'antiviraux pour le traitement de 20 % à 30 % de la population est considéré comme économiquement efficace.

En conséquence, concernant

1. les stratégies d'utilisation en fonction de différentes hypothèses sur la transmissibilité, la pathogénicité d'un virus grippal pandémique, et en tenant compte du risque de survenue de résistance aux antiviraux,

le HCSP indique que les recommandations d'utilisation des antiviraux élaborées par le Comité de lutte contre la grippe ne sont pas modifiées dans leurs grands principes.

En particulier, lors de la phase initiale d'endiguement correspondant à l'apparition des premiers cas sur le territoire, le traitement curatif des premiers cas et le traitement préemptif des sujets contacts seront proposés à l'ensemble des sujets. Lors de la phase de circulation active, la recommandation principale d'utilisation des antiviraux est curative mais une stratégie de traitement préemptif chez les sujets contacts à risque de formes graves pourra être proposée.

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

Le HCSP propose, à partir de deux scénarii contrastés de pandémie :

- taux d'attaque clinique d'environ 5 % et létalité augmentée chez des sujets sans facteurs de risque – exemple : H1N1(2009) ;
- taux d'attaque clinique de 20 à 30 % et létalité importante – exemple : H1N1(1918) ;

de décliner les différentes stratégies d'utilisation dans ces deux situations en :

- faisant l'hypothèse que les connaissances acquises se transposent au virus émergent (notamment en ce qui concerne les antiviraux et la pathogénicité), mais en indiquant la nécessité d'une évaluation rapide de ces connaissances et de la résistance aux antiviraux ;
- rappelant les autres mesures (barrières, vaccination) et la nécessité d'informer et de former ;
- rappelant également que ces recommandations peuvent évoluer en fonction des connaissances sur les antiviraux.

Le HCSP recommande que :

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

En traitement curatif, les stratégies d'utilisation sont déclinées en fonction des groupes de la population concernés, de la présentation clinique (syndrome grippal simple/forme grave), du scénario pandémique (tableau 1).

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

En traitement préemptif, les stratégies d'utilisation sont déclinées en fonction des groupes de la population concernés et du scénario pandémique (tableau 2).

Tableau 1 – Utilisation des antiviraux en traitement curatif en pandémie

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

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

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

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

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

Tableau 2 - Utilisation des antiviraux en traitement préemptif chez les sujets contacts (d'un cas probable ou certain, selon définition InVS) en pandémie

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

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

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

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

En cas de scénario de type I - **H1N1(2009)**, le groupe préconise une utilisation plus large du traitement préemptif chez les sujets contacts porteurs de facteurs de risque dans la mesure où l'utilisation de ces traitements ne compromet pas la doctrine de traitement curatif pour tous les malades par épuisement du stock. En cas de scénario de type II - **H1N1 (1918)**, le traitement préemptif serait limité à la phase d'endiguement afin de préserver le stock pour le traitement des patients pendant la phase active.

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

2. Le renouvellement et la maintenance du stock d'antiviraux

Le HCSP recommande que deux options différentes soient considérées :

- **Option 1 : maintien du stock pour 20 à 30 % de la population, avec extension d'un stock pour le traitement par voie intraveineuse d'un pourcent de la population.**
- **Option 2 : maintien d'un stock pour une proportion de sujets à traiter plus faible (10 % de la population) et constitution d'un stock complémentaire per-épidémique adapté aux besoins. Ce stock devrait inclure l'extension pour le traitement par voie intraveineuse d'un pourcent de la population.**

Cette dernière option impose :

- de définir les outils et les modalités pour une reconstitution du stock pendant la pandémie, en particulier modes de surveillance, processus de décision, délais d'approvisionnement ;
- de définir des priorités en attente de reconstitution du stock, concernant le traitement des formes graves et le traitement préemptif des sujets à risque de formes graves, impliquant le dimensionnement des populations à risque.

De plus, le choix entre ces deux modalités nécessite une analyse économique qui pourrait être conduite au niveau européen, sachant qu'il existe un rationnel médico-économique pour la constitution d'un stock.

Quelle que soit l'option retenue, le Haut Conseil de la santé publique insiste sur la nécessité d'une communication adaptée vers les professionnels de santé et vers le grand public et en expliquant les modalités de constitution et d'utilisation du stock.

La CSMT a tenu séance le 4 mars 2011 : 11 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles
Le 4 mars 2011

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr