

AVIS

relatif au stock stratégique de l'État d'antiviraux contre la grippe

31 octobre 2024

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 19 septembre 2024 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS), relative au stock de l'État en antiviraux antigrippaux ([annexe 1](#)).

Il est demandé au HCSP de produire, en associant l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Santé publique France (SpF) et le Centre national de référence (CNR) des virus des infections respiratoires (dont la grippe), une expertise relative :

- aux données d'efficacité de l'oseltamivir,
- à l'identification de nouvelles cibles d'acquisition selon les scénarios retenus dans l'hypothèse d'un décroissement du lot d'oseltamivir dans le stock État,
- à la pertinence et à l'opportunité de constituer un stock d'antiviraux antigrippaux diversifié, l'intérêt du baloxavir devant être étudié dans ce cadre.

Un second courriel ([annexe 1](#)) a précisé que la première question devait faire l'objet d'une réponse au plus tard fin octobre 2024, alors que les deux dernières questions étaient à traiter pour le premier semestre 2025. En conséquence, le présent avis porte exclusivement sur la place de l'oseltamivir dans la stratégie de lutte contre une pandémie grippale et sur les stocks nécessaires à cette fin.

Afin de répondre à cette saisine le HCSP a sollicité son groupe de travail permanent (GTP) « grippe, coronavirus, viroses respiratoires émergentes », ([voir annexe 2](#)).

La grippe est une infection respiratoire aiguë contagieuse, due aux virus influenza caractérisés, pour les virus de type A, par un important réservoir zoonotique et une grande variabilité génétique avec pour conséquence une immunité naturelle ou vaccinale de courte durée.

Chaque hiver, dans l'un ou l'autre des hémisphères, il est observé une forte circulation de virus influenza de type A et/ou B, le plus souvent identiques ou génétiquement proches de ceux ayant circulé l'année précédente. Ces variations minimes, appelées « glissements antigéniques », sont à l'origine d'épidémies dont le type (virus en cause), la temporalité (début et durée), l'ampleur (nombre de cas et sévérité) varient. Le poids de la grippe saisonnière sur le système de soins et sur la société en général (absentéisme, morbi-mortalité) est très important [1].

Les échanges de segments génomiques, ou réassortiments, entraînent l'apparition de virus nouveaux. Ces réassortiments génétiques se produisent habituellement dans le monde animal, mais certains de ces nouveaux virus influenza animaux peuvent acquérir une compétence de transmission interhumaine avec parfois des modifications concernant les segments codant l'hémagglutinine ou la neuraminidase ; il s'agit alors de cassures antigéniques. Ces événements, exceptionnels qui ne concernent que les virus de type A, peuvent être à l'origine d'une pandémie grippale, la majorité de la population n'étant pas immunisée contre ces nouveaux virus.

Ces pandémies ont été au nombre de trois au cours du XXe siècle : la « grippe espagnole », en 1918-19 due au virus A(H1N1), la « grippe asiatique » en 1957 due au sous-type A(H2N2) et la « grippe de Hong Kong » en 1968 due au sous-type A(H3N2). La dernière pandémie due à ce type remonte à 2009 avec l'émergence de la souche A(H1N1)pdm09 qui a été le résultat d'un triple réassortiment entre des segments génomiques d'origines aviaire, porcine et humaine. En 2024, deux virus de type A continuent à circuler à travers le monde : A/pdmH1N1 et A/H3N2, ainsi que deux variants (Victoria et Yamagata) du virus de type B, ce qui justifie la nature quadrivalente de la plupart des vaccins grippaux actuellement disponibles.

Les pandémies grippales sont responsables d'une morbi-mortalité importante avec pour conséquence une tension du système de soins et une désorganisation sociétale ; elles font l'objet de plans d'anticipation à l'échelon international et national.

La disponibilité et la distribution à la population d'un vaccin efficace contre les nouveaux virus pandémiques requièrent un délai d'environ 6 mois. En attendant la mise à disposition d'un tel vaccin, les antiviraux actifs sur les virus grippaux ont une place dans l'arsenal de lutte contre le virus pandémique en complément des mesures d'hygiène universelles [2] (dont le port de masques) et des mesures de distanciation ; ils sont recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de nombreux pays dont la France comme moyens de lutte.

Cependant la valeur ajoutée de l'oseltamivir dans le traitement préventif ou curatif de la grippe a été récemment questionnée [3-5] et d'autres éléments sont à prendre en considération pour l'acquisition ou non à court terme de nouveaux lots pour le stock stratégique de l'État.

Afin de répondre à la saisine, le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

1. Les données relatives à l'efficacité et à la place de l'oseltamivir

La place de l'oseltamivir en période de grippe saisonnière a fait l'objet de cinq avis antérieurs du HCSP [6-10].

Le dernier avis du [10], a été demandé dans le contexte du retrait en juin 2017 par l'OMS de l'oseltamivir de sa liste principale des médicaments essentiels pour l'inscrire en liste complémentaire [11].

Sur la base d'une analyse détaillée de 85 références incluant des études contrôlées, des études en vie réelle, des revues de la littérature et un rapport de l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) de 2017, le HCSP concluait alors, qu'il n'y avait pas lieu de remettre en cause les recommandations antérieures en faveur d'un usage ciblé de l'oseltamivir dans la grippe saisonnière, en curatif comme en préventif, chez les patients fragiles ou présentant des formes graves. L'analyse soulignait que l'administration de l'oseltamivir devait être la plus précoce possible, que les effets indésirables du médicament étaient limités (dyspepsie principalement) et que le risque d'émergence de résistances était très rare pour cette classe d'inhibiteurs de la neuraminidase (INA). Les études, malgré des niveaux de preuve demeurant faibles, convergeaient en effet en faveur d'une diminution statistiquement significative de la durée des symptômes, du risque de développer une complication secondaire et d'un recours à une hospitalisation.

Un chapitre de l'avis de mars 2018, consacré à l'expérience tirée de l'utilisation de l'oseltamivir lors de la pandémie à A(H1N1)pdm09, concluait à des bénéfices similaires y compris en termes de réduction du risque de mortalité.

Depuis, la littérature s'est enrichie d'un nombre limité d'études originales, mais de différentes méta-analyses et de plusieurs revues consacrées à la stratégie d'usage des antigrippaux :

- Wiemken *et al.* [12] ont étudié l'évolution de patients hospitalisés pour infection respiratoire recevant ou non, en sus du traitement usuel, de l'oseltamivir (initié dans les 24 premières heures du séjour). Dans le sous-groupe « grippe saisonnière virologiquement confirmée », l'oseltamivir diminuait de 26 % (95% IC 3,2-48,0%) le risque d'échec clinique (critère composite

associant symptômes persistants à 7 jours, transfert en soins intensifs dans les 24 premières heures, ré-hospitalisation ou décès dans les 30 jours).

- Hanula *et al.* [3] ont réalisé une méta-analyse des essais contrôlés randomisés comparant l'oseltamivir au placebo sur le risque d'hospitalisation pour grippe saisonnière. À partir de 2352 études, ils en renaient 15 pour un total de 6 166 patients, concluant à l'absence de réduction significative du risque d'hospitalisation sous traitement que ce soit en population générale, chez les personnes âgées ou chez les personnes à risque de grippe grave. Le traitement était associé à une augmentation significative du risque de nausées et de vomissements, mais non à des effets secondaires graves. Les auteurs déploraient toutefois l'absence d'études cliniques randomisées de grande taille chez des sujets à risque.
- Gao *et al.* [4] ont effectué une méta-analyse des essais randomisés des antiviraux antigrippaux dans le traitement des gripes épidémiques sévères hospitalisées. À partir de 11 878 publications, seules 8 ont été retenues, dont 5 antérieures à 2018, totalisant 1424 patients ; ils concluaient à un niveau de preuve faible en faveur d'une diminution de la durée d'hospitalisation (1,6 jours) et à un effet très incertain sur la mortalité (en raison de la pauvreté des données issues des essais contrôlés randomisés).
- Zhao *et al.* [5] ont effectué une méta-analyse des essais randomisés des antiviraux antigrippaux dans la prévention des gripes épidémiques. À partir de 11 845 publications, les auteurs ont retenu 33 études à méthodologie conforme à leur attente, dont seulement 4 postérieures à 2018, concluant pour les quatre molécules étudiées (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, baloxavir) à un bénéfice pour la prévention tant de la grippe saisonnière chez les patients à risque que de la grippe zoonotique chez les sujets exposés.
- Dans une revue des antiviraux antigrippaux éligibles à un stock pandémique, Jones *et al.* [13] soulignent que l'oseltamivir reste recommandé par l'OMS à la fois contre la grippe saisonnière, les émergences zoonotiques ou une pandémie grippale. Pour les auteurs, malgré le développement de nouvelles molécule, l'oseltamivir reste un agent majeur de lutte contre les pandémies grippales du fait de son administration orale, de la disponibilité de génériques, de sa longue stabilité, de l'existence de deux décennies de recul d'usage, de son spectre large sur les virus grippaux, y compris les souches émergentes de type A, et d'un risque de résistance faible. Les auteurs précisent que le bénéfice des INA (oseltamivir mais aussi zanamivir, peramivir et laninamivir) pour limiter la diffusion virale était variable selon les pays, durant la pandémie de 2009 : absence d'efficacité aux États-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni, mais bénéfique au Japon ayant appliqué une stratégie de diagnostic viral puis de traitements très précoces en particulier des populations à haut-risque de forme grave comme les femmes enceintes.

Dans une revue sur les antiviraux antigrippaux disponibles et en développement, Li *et al.* [14] rappellent que si la vaccination limite le nombre de cas de grippe saisonnière, les premiers mois d'une pandémie se caractérisent par l'absence de vaccin efficace sur le virus émergent, d'où l'importance de constituer des stocks préalables d'antiviraux potentiellement efficaces.

Lors d'une enquête menée par l'OMS en 2018 parmi 104 pays (dont 36 européens) déclarant disposer d'un plan national de lutte contre une pandémie grippale, 70 d'entre eux (dont 28 européens) y intégraient l'usage d'antiviraux (sans précision de leur nature) [15].

En France, en 2023, 128 000 boîtes d'oseltamivir ont été délivrées dans les officines de ville et 37 000 en établissements de santé, sachant que le nombre de consultations en médecine de ville pour syndrome grippal a été estimé à 2 millions lors de la saison 2023-2024 [16].

Au total, aucune donnée publiée n'est, à ce jour, de nature à remettre en question la place potentielle de l'oseltamivir en traitement curatif et préventif de la grippe en situation pandémique, cet antiviral apportant dans ces circonstances un bénéfice supérieur à celui observé face à une épidémie saisonnière.

2. Le pourcentage actuel de la population ciblée par le stock d'oseltamivir

La doctrine française actuelle est de disposer d'un stock État en antiviraux antigrippaux, exclusivement sous forme d'oseltamivir, couvrant les besoins de 30 % de la population [17].

Ce ratio a été établi après un rapport du HCSP en 2011 [17] dans lequel deux options étaient proposées : (i) maintien d'un stock pour 20 à 30 % de la population ; (ii) abaissement à 10 % avec acquisition complémentaire per-épidémique. Les autorités sanitaires ont alors retenu l'option d'un stock couvrant 30 % de la population.

En 2019, SpF a publié un avis sur le sujet concluant qu'il n'y avait pas d'argument pour modifier la recommandation de cibler 30 % de la population [18].

Dans ce rapport de SpF figure un état des lieux des dispositions dans d'autres pays, exprimées en pourcentage de la population pouvant recevoir un traitement complet :

- Allemagne : 30 %
- Canada : 17,5 % (couverture immédiate par le stock de l'État)
- États-Unis d'Amérique : 25 % (avec à disposition immédiate une couverture de 2,5 % de la population pour une capacité hebdomadaire de production de 300 000 à 600 000 traitements complets)
- Royaume-Uni : 25 % (avec à disposition immédiate une couverture de 6,1 % de la population).

Une récente modélisation coréenne retient une cible de 20 % en association aux « mesures non pharmaceutiques » qui contribuent à atténuer l'expansion d'une pandémie grippale (notamment les mesures barrières bien connues de la population depuis la pandémie Covid-19, dont l'impact est favorable pour ralentir le taux de reproduction de base (RO) d'un virus grippal pandémique) [19].

Les données de couverture populationnelle des stocks d'INA disponibles pour une pandémie dans différents pays ainsi qu'une modélisation du stock nécessaire pour un pays font état d'une nécessité de disposer d'une couverture des stocks de 17,5 à 30 % de la population nationale. Avant même de redéfinir la cible des INA dans le cadre d'une pandémie (ce qui sera fait dans le second volet de réponse à la saison), on peut raisonnablement retenir qu'il n'est pas indiqué d'augmenter le stock nécessaire d'INA au-delà de 30 % de la population.

3. Le volume et la durée de stabilité des différentes formulations d'oseltamivir actuellement en stock

Sous couvert du commanditaire, l'Établissement pharmaceutique pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves auprès de Santé publique France a transmis des données relatives au stock de l'État en oseltamivir. Le produit majoritaire est l'Ebilfumin®, (générique de l'oseltamivir) sachant que le Tamiflu®, médicament princeps, est également disponible ; les délais de péremption respectifs sont de 6 et 10 ans en accord avec les autorisations de mise sur le marché (AMM). La cible est un stock global d'environ 200 millions de gélules, à large dominance de formulation à 75 mg (adaptée aux schémas curatifs et préventifs de l'adulte) puis à 30 mg (adaptée aux enfants de petit poids et aux adultes insuffisants rénaux), avec un faible contingent de formulation à 45 mg (adaptée aux enfants de poids moyens, mais pouvant aussi se combiner à la formulation à 30 mg pour un traitement d'adulte). En 2024 le stock s'avère en net excédent (280 millions de gélules) par rapport à la cible mais avec un fort contingent venant prochainement à péremption. En l'absence d'acquisition nouvelle, la cible de 200 millions de gélules sera juste atteinte en 2025, à laquelle s'ajoutera un stock de plus de 60 millions de gélules périmées mais conservées. Pour 2026, la cible ne sera plus atteinte, avec seulement environ 180 millions de gélules conformes, le stock en médicaments périmés dépassant 80 millions de gélules.

Ces données amènent les constats suivants :

- La cible de 200 millions de dose est globalement conforme à l'objectif de traitements couvrant 30 % de la population soit 20 millions de traitements.
- Dans l'attente de la révision éventuelle de la cible 30 % de la population à couvrir (et qui fera l'objet d'un avis ultérieur du HCSP) il semble pertinent de maintenir la cible des stocks actifs à 200 millions de gélules.
- Le stock apparaît donc suffisant pour 2025, sans nécessiter de nouvelles acquisitions, mais insuffisant pour 2026, sauf à pouvoir utiliser les gélules réputées périmées d'après la date figurant sur le conditionnement.
- Il convient de maintenir dans les stocks des produits récemment venus à péremption et d'étudier les conditions de leur utilisation en situation de crise. En effet, dès 2009, des experts internationaux soulignaient l'importance de proroger la date de conservation de l'oseltamivir (à l'époque, seul le Tamiflu® était disponible). Ils considéraient que la stabilité du produit permettait une conservation beaucoup plus longue que celle approuvée dans le cadre des AMM ; pour eux, en situation de pandémie, il était préférable d'utiliser des gélules dont la date de conservation était dépassée que de ne pas disposer de traitement [20]. Depuis, la *Food and drug administration* (FDA) a acté que le stock pandémique des États-Unis en Tamiflu® pouvait être prorogé jusqu'à 20 ans dès lors que les conditions de stockage étaient conformes aux recommandations du laboratoire [13]. Dès lors, les dates limites d'utilisation des stocks de l'État en Tamiflu® devraient pouvoir être prolongées selon les préconisations de l'ANSM, sachant que leur stockage obéit aux recommandations de bonnes pratiques.
- De même, il apparaît indispensable de questionner la péremption à 6 ans de l'Ebilfumin® au regard de ce qui est validé pour Tamiflu®. En l'absence de données scientifiques publiées sur ce point, cette réflexion pourrait impliquer la firme productrice de cette spécialité, d'autres états partageant les mêmes interrogations, et l'ANSM qui, sur la base des données disponibles ou de ses propres analyses de stabilité, déciderait d'une possible extension de la durée de conservation.

Enfin, la consommation d'oseltamivir n'étant pas négligeable en ville comme en établissements de santé, il convient de lancer une réflexion en vue d'élaborer de nouvelles dispositions réglementaires permettant de réorienter le stock de l'État vers d'autres structures en vue de leur utilisation afin d'éviter sa destruction. D'autres pays comme les États-Unis d'Amérique ont su mettre en œuvre ces rotations de stocks, ce qui représente un gain économique et écologique [www.hhs.gov/2022/12/21/hhs-increases-access-to-tamiflu-through-the-strategic-national-stockpile].

Au total, les stocks stratégiques en oseltamivir pour 2025 suffisent à couvrir la cible préétablie en s'en tenant aux délais de péremptions officiels en France du princeps (Tamiflu®, 10 ans) comme du générique (Ebilfumin®, 6 ans).

Pour 2026 et au-delà, il semble urgent de prendre des mesures permettant d'étendre la durée de conservation des produits du stock stratégique : pour Tamiflu®, prorogation à 20 ans sur la base des études *ad hoc* disponibles et l'information réglementaire déjà validée par d'autres pays ; pour Ebilfumin®, obtention des données complémentaires du laboratoire exploitant ou à défaut réalisation d'études de stabilité sous l'autorité de l'ANSM.

4. L'existence d'autres antigrippaux actifs sur les virus grippaux notamment le baloxavir

La pharmacopée disponible disposant d'une AMM en France ou ailleurs dans le monde comporte essentiellement des INA dont l'oseltamivir et le zanamivir [21]. Plusieurs études ont montré que ces produits ne devaient pas être associés [22,23], et que les mutations associées à la résistance aux INA étaient les mêmes pour les différents produits [24]. D'autres classes d'antiviraux ont été proposées (dont des inhibiteurs de la polymérase comme le baloxavir) qui ont démontré la

réduction de la transmission à partir des cas infectés en intra-familial [25], et d'autres molécules sont en cours de développement [14,26].

À ce jour, l'OMS n'a inscrit aucun nouvel antiviral antigrippal dans ses recommandations, mais certains experts considèrent que le baloxavir pourrait être prochainement inclus dans les stocks pandémiques au regard de ses données d'efficacité, de son administration orale à dose unique en curatif comme en préventif et de sa cible d'action différente des INA [13].

Ce point fera l'objet d'une analyse précise dans le second volet de réponse à la saisine.

D'autres antiviraux pourraient être éligibles au stock de l'État à l'avenir mais à un terme impossible à préciser à ce stade.

5. Le risque pandémique

Les différentes autorités de santé internationales en charge de la surveillance de la grippe (OMS, CDC et ECDC notamment) jugent le risque pandémique comme actuellement faible [27]. Toutefois, la fréquence des infections par le virus aviaire A/H5N1 du clade B3.13 rapportée aux États-Unis [28], avec l'infection de nombreux élevages de vaches laitières, et d'autres mammifères au contact des animaux infectés, amène les autorités sanitaires à surveiller étroitement la situation tant en Amérique du Nord, qu'en Europe, avec le retour des oiseaux migrateurs descendant depuis l'Arctique. Cette surveillance nécessite une analyse rapide de la séquence des virus détectés afin de vérifier une éventuelle apparition de mutations qui pourraient faciliter une transmission soutenue entre mammifères.

Par ailleurs, le renforcement récent de la surveillance humaine au contact des élevages de porcs infectés peut permettre d'identifier des cas, apportant des informations sur la fréquence encore inconnue en France du risque zoonotique lié à cette exposition porcine. Cette détection ne signifie pas qu'il y a une augmentation du risque mais un renforcement de la surveillance permettant de mieux estimer celui-ci. Les modifications qui pourraient entraîner une réévaluation de cette analyse de risque seraient, comme pour les influenza aviaries, l'acquisition de caractéristiques permettant l'installation de chaînes de transmission interhumaine.

Le risque de pandémie grippale dans les mois à venir est jugé faible, même si plusieurs émergences zoonotiques sont sous étroite surveillance.

Le HCSP recommande :

- de poursuivre des engagements pluriannuels pour le stockage des moyens de lutte face à une pandémie grippale ;
- de ne pas remettre en cause l'intérêt potentiel de l'oseltamivir qui, malgré le développement de nouveaux antiviraux à visée antigrippale, devrait conserver une place de choix dans l'arsenal en traitement préventif et curatif de la grippe pandémique ;
- d'adopter un moratoire pour des acquisitions nouvelles d'oseltamivir, le stock État étant suffisant pour couvrir 2025 dans le respect des délais de péremption actuellement en vigueur en France, soit 10 ans pour le princeps Tamiflu® et 6 ans pour le générique Ebilfumin® ;
- de prolonger les durées de conservation du Tamiflu® et de l'Ebilfumin® selon un délai à définir par l'ANSM pour assurer une pérennisation du stock de l'État ;
- de lancer une réflexion afin d'élaborer de nouvelles dispositions réglementaires permettant de réorienter le stock stratégique de l'État vers d'autres structures en vue de son utilisation afin d'éviter sa destruction.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

*Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.
Validé par vote électronique des membres du bureau du collège du Haut Conseil de la santé publique le 31 octobre 2024 par 8 membres votant sur 10, aucun conflit d'intérêts signalé, 8 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.*

Références

1. Santé publique France. Poids et impact de la grippe saisonnière en France métropolitaine : bilan des épidémies de 2011-2012 à 2021-2022 [Internet]. [cité 31 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/poids-et-impact-de-la-grippe-saisonniere-en-france-metropolitaine-bilan-des-epidemies-de-2011-2012-a-2021-2022>
2. Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport relatif aux mesures universelles d'hygiène pour la prévention des principales maladies infectieuses dans la population générale [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1288>
3. Hanula R, Bortolussi-Courval É, Mendel A, Ward BJ, Lee TC, McDonald EG. Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med.* 1 janv 2024;184(1):18.
4. Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu M, Chen Y, Zhao Y, et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 24 août 2024;404(10454):753-63.
5. Zhao Y, Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu P, Liu M, et al. Antivirals for post-exposure prophylaxis of influenza: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 24 août 2024;404(10454):764-72.
6. Haut Conseil de la Santé Publique. Utilisation des antiviraux en période de circulation du virus grippal A(H3N2) - Hiver 2011-2012 [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 mars [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=256>
7. Haut Conseil de la Santé Publique. Utilisation des antiviraux en extra-hospitalier en période de grippe saisonnière [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 nov [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=298>
8. Haut Conseil de la Santé Publique. Grippe saisonnière. Recommandation d'utilisation des antiviraux [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 mars [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=482>
9. Haut Conseil de la Santé Publique. Grippe saisonnière. Recommandation de prescription des antiviraux [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 nov [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=530>
10. Haut Conseil de la Santé Publique. Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 mars [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>
11. Organisation mondiale de la santé. WHO model list of essential medicines [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/eml-20>
12. Wiemken TL, Furmanek SP, Carrico RM, Peyrani P, Hoft D, Fry AM, et al. Effectiveness of oseltamivir treatment on clinical failure in hospitalized patients with lower respiratory tract infection. *BMC Infect Dis.* 27 oct 2021;21(1):1106.
13. Jones JC, Yen HL, Adams P, Armstrong K, Govorkova EA. Influenza antivirals and their role in pandemic preparedness. *Antiviral Res.* févr 2023;210:105499.

14. Li Y, Huo S, Yin Z, Tian Z, Huang F, Liu P, et al. Retracted and republished from: "The current state of research on influenza antiviral drug development: drugs in clinical trial and licensed drugs". Prasad VR, éditeur. mBio. 8 mai 2024;15(5):e00175-24.
15. Organisation mondiale de la santé. Pandemic influenza preparedness in WHO Member States [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515962>
16. Santé publique France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 15 octobre 2024, n° 19 [Internet]. [cité 31 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-15-octobre-2024-n-19>
17. Haut Conseil de la Santé Publique. Pandémie grippale : utilisation et dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 mars [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=209>
18. Santé publique France. Avis d'experts relatifs à la stratégie de constitution d'un stock de contre-mesures médicales face à une pandémie grippale [Internet]. [cité 31 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/avis-d-experts-relatifs-a-la-strategie-de-constitution-d-un-stock-de-contre-mesures-medicales-face-a-une-pandemie-grippale>
19. Kim S, Bin Seo Y, Lee J, Kim YS, Jung E. Estimation of optimal antiviral stockpile for a novel influenza pandemic. J Infect Public Health. juill 2022;15(7):720-5.
20. Wan Po AL, Farndon P, Palmer N. Maximizing the value of drug stockpiles for pandemic influenza. Emerg Infect Dis. oct 2009;15(10):1686-7.
21. Sako A, Gu Y, Masui Y, Yoshimura K, Yanai H, Ohmagari N. Prescription of anti-influenza drugs in Japan, 2014-2020: A retrospective study using open data from the national claims database. PloS One. 2023;18(10):e0291673.
22. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, Tibi A, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. PLoS Med. 2 nov 2010;7(11):e1000362.
23. Escuret V, Cornu C, Boutitie F, Enouf V, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, et al. Oseltamivir-zanamivir bitherapy compared to oseltamivir monotherapy in the treatment of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infections. Antiviral Res. nov 2012;96(2):130-7.
24. Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. BMC Infect Dis. 19 mai 2011;11:134.
25. Harding J, Bernasconi C, Williams S, Wildum S, Kinoshita M, Uehara T, et al. Investigating the transmission of baloxavir-resistant influenza viruses from treated index patients to untreated household contacts in the BLOCKSTONE study. Influenza Other Respir Viruses. 18 jan 2023;17(1):e13079.
26. Yang Z, Li Z, Zhan Y, Lin Z, Fang Z, Xu X, et al. Safety and efficacy of onradivir in adults with acute uncomplicated influenza A infection: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. mai 2024;24(5):535-45.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC A(H5N1) Bird Flu Response Update October 11, 2024 [Internet]. Avian Influenza (Bird Flu). 2024 [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/bird-flu/spotlights/h5n1-response-10112024.html>

28. U.S. department of agriculture. HPAI in Livestock | Animal and Plant Health Inspection Service [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/livestock>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé en date du 19 septembre 2024**Direction générale de
la santé**

**CENTRE DE CRISE SANITAIRE
POLE DE PREPARATION AUX CRISES
UNITE MOYENS DE REPONSE**
Affaire suivie par : Sébastien BINE
Tél. : 06.99.86.32.78
Mél. : preparation-crisis@sante.gouv.fr

Paris, 19/09/2024

Nos réf. : D-24-013715

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Président du Haut Conseil
de la Santé Publique

Objet : Saisine relative à la constitution du stock de l'Etat en antiviraux antigrippaux et au maintien de l'antigrippal Oseltamivir dans le stock de l'Etat.

Réf. : Avis et rapport du HCSP en date du 4 mars 2011 relatifs à la pandémie grippale et à l'utilisation et au dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux.

Monsieur le Président, cher Didier,

L'émergence de nouveaux isolats grippaux entraînant un potentiel épidémique et pandémique est une préoccupation majeure et a fait l'objet de plusieurs saisines et travaux que la Direction Générale de la Santé mène notamment avec le HCSP. Parmi ces travaux, le plan national de prévention et de lutte « pandémie grippale » d'octobre 2011 positionne l'Oseltamivir comme l'antiviral à détenir dans les stocks de l'Etat conformément à l'avis du HCSP en date du 4 mars 2011.

Toutefois, l'évolution des indications et recommandations et les nouvelles données d'efficacité associée à l'utilisation de ce produit, imposent de réévaluer la pertinence du stock stratégique d'Oseltamivir et donc de son maintien à niveau couvrant actuellement et suivant la doctrine retenue, 30% de la population française.

En vue de préparer la programmation d'acquisition des produits du stock sanitaire de l'État pour 2025, je sollicite votre expertise afin de disposer d'un avis relatif :

- à la synthèse des données d'efficacité de l'antiviral Oseltamivir pour la prise en charge d'un épisode de grippe, avec l'expérience de plus de 10 ans avec ce médicament ;
- à l'identification de nouvelles cibles d'acquisition selon les scénarios retenus dans l'hypothèse d'un décroissement du lot d'Oseltamivir dans le stock de l'Etat ;
- à la pertinence et à l'opportunité de constituer un stock d'antiviraux antigrippaux diversifié, à travers une réactualisation des antiviraux disponibles selon les scénarios retenus. L'intérêt du Baloxavir y sera notamment étudié dans ce cadre.

Tél. 01 40 56 60 00
14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dsr-rgpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies>

Vous veillerez à associer, selon vos besoins, pour mener à bien vos travaux les compétences de l'ANSM, de Santé publique France et du centre national de référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe).

Je souhaite disposer de votre avis d'ici à **la fin octobre au plus tard**, et je vous remercie par avance, ainsi que vos équipes, pour votre appui.

Dr Grégory EMERY

Le Directeur Général de la Santé



Dr Grégory EMERY

Courriel complémentaire à la saisine en date du 23 septembre 2024**From:** DGS-DIRECTION**Sent:** Monday, September 23, 2024 5:32:44 PM**To:** LEPELLETIER, Didier (DGS/SDAR/POCS-SGHCSP)**Subject:** [Saisine HCSP] Place de l'Oseltamivir et des antiviraux antigrippaux dans les stocks stratégiques de l'Etat

Monsieur le Président,

Cher Didier,

L'émergence de nouveaux isolats grippaux entraînant un potentiel épidémique et pandémique est une préoccupation majeure, le plan national de prévention et de lutte «pandémie grippale » d'octobre 2011 positionne l'Oseltamivir comme l'antiviral à détenir dans les stocks de l'Etat conformément à l'avis du HCSP en date du 4 mars 2011. Toutefois, l'évolution des indications et recommandations et les nouvelles données d'efficacité associée à l'utilisation de ce produit, imposent de réévaluer la pertinence du stock stratégique d'Oseltamivir et donc de son maintien au niveau actuel et suivant la doctrine retenue.

Vous trouverez la saisine en pièce jointe, j'y sollicite votre expertise afin de disposer d'un avis relatif à ces évolutions, comme échangé entre nos équipes, je souhaite pouvoir disposer d'un premier avis relatif à la place de l'Oseltamivir d'ici à la fin octobre au plus tard pour engager les travaux nécessaires sur la programmation des stocks stratégiques de l'Etat, pour le fond des demandes et particulièrement les autres antiviraux antigrippaux une réponse au premier semestre 2025 permettra d'assurer la réarticulation des stocks en 2025 et 2026.

Je vous remercie par avance, ainsi que vos équipes, pour votre appui.

Dr Grégory EMERY

Directeur général de la santé

Ministère de la Santé et de l'Accès aux soins

14, avenue Duquesne – 75007 Paris

www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Serge AHO GLÉLÉ, HCSP, Cs-3SP

François CARON, HCSP, président de la Cs-MIME, pilote du groupe de travail

Christian CHIDIAC, Université Claude Bernard Lyon 1 et CHU de Lyon

Christine DEBEURET, Santé publique France

Emmanuel DEBOST, HCSP, Cs-SEJAP

Alban DHANANI, ANSM

Eric GAFFET, HCSP, Cs-RE

Sabine HENRY, HCSP, vice-présidente de la Cs-MIME

Bruno LINA, CNR virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2)

Philippe MINODIER, HCSP, Cs-MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs-MIME

Emmanuel PIEDNOIR, HCSP, Cs-3SP, copilote du groupe de travail

Dominique PLOIN, HCSP, Cs-MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs-MIME

France ROBLLOT, HCSP, Cs-MIME

Nadia SAIDANI, HCSP, Cs-MIME

SG-HCSP

Sylvie FLOREANI, coordinatrice scientifique

Marc DURAND, coordinateur scientifique

Avis produit par le HCSP

Le 31 octobre 202431 octobre 2024

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr