

AVIS

relatif à l'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

9 novembre 2012

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a 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 sur lequel s'appuient les recommandations émises par le HCSP concernant l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement curatif et le traitement en post-exposition dans la population générale et dans les collectivités de personnes à risque, est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

Le HCSP a pris en considération

1) 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)¹ [2,3] ;
- 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) [4] ;
- 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) [4] ;

¹ Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe 2 de cet avis.

- 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) [3].

➤ **en prophylaxie**

- les INA ont une efficacité démontrée en pré et post-exposition chez les personnes immunocompétentes (Niveau A) [5,6].

2) 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 [2,7,8]. Pour le virus H1N1pdm09, des cas de transmission communautaire de virus résistants de même que des cas de transmission nosocomiale ont été démontrés, en particulier chez des personnes immunodéprimées et des enfants [9-11]. Les virus H1N1pdm09 résistants ont un potentiel de transmission et de vitalité non altéré par la présence de la mutation conférant la résistance [12]. 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.

3) 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 [13]. 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 [14].

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 surveillance².

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

² Bulletin de l'Institut de veille sanitaire intégrant l'ensemble des données des réseaux de surveillance.

- **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 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 en 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 3) 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)

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.**

Références

[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).

[2] 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.

- [3] 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.
- [4] 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
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Tamiflu®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP). 15 décembre 2005.
Disponible sur [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Tamiflu-R-oseltamivir/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Tamiflu-R-oseltamivir/(language)/fre-FR) (consulté le 05/11/2012).
- [13] Assessment report on the renewal of the marketing authorisation for Tamiflu. European Medicines Agency, 15 mars 2012, 47 pages.
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000402/WC500133222.pdf (consulté le 05/11/2012).
- [14] Assessment report on the renewal of the marketing authorisation for Tamiflu. European Medicines Agency, 15 mars 2012, 47 pages.
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000402/WC500133222.pdf (consulté le 05/11/2012).

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 et personnes obèses (IMC \geq 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)
Niveau 1 : <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 	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	B Présomption scientifique
Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoin Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	C Faible niveau de preuve scientifique

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

La CSMT a tenu séance le 9 novembre 2012 : 9 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles
 Le 9 novembre 2012

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
 75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr