

DOCTRINE D'UTILISATION DES ANTIVIRAUX

1. Les antiviraux

Inhibiteurs de la protéine M2 (Amantadine et Rimantadine).

Ces molécules représentent le traitement historique de la seule grippe A. Leur présentation, le taux d'événements indésirables et de résistance rendent leur utilisation difficile et limitée en période épidémique. Elles peuvent néanmoins rendre des services en période pandémique (rapport bénéfice / risque alors plus favorable). L'utilisation de ce groupe d'antiviraux n'est pas abordée dans cette annexe.

Inhibiteurs de la neuraminidase (Oseltamivir et Zanamivir)

Ce sont des analogues de l'acide sialique. Ils sont actifs sur les virus de grippe A et B. Ils inhibent la neuraminidase des virus grippaux, une des enzymes de surface.

L'information disponible à ce jour est insuffisante pour caractériser complètement le risque d'émergence de résistance dans le cadre d'une utilisation clinique large.

Utilisation des Inhibiteurs de la neuraminidase

Les traitements antiviraux peuvent être utilisés :

- En traitement prophylactique saisonnier pendant toute la durée du phénomène épidémique
- En traitement prophylactique post contact pendant 10 jours; il doit alors être initié le plus rapidement possible après le contact (au plus tard 48 heures)
- En traitement curatif pendant 5 jours ; il doit alors être initié le plus rapidement possible après l'apparition des premiers signes (au plus tard 48 heures)

Seul l'Oseltamivir (Tamiflu[®]) a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation prophylactique (à partir de l'âge de 13 ans). L'Oseltamivir chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus est disponible sous forme de gélule et de suspension buvable. Les posologies et les durées de traitement pour les traitements curatif et prophylactique sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Le Zanamivir (Relenza[®]) chez l'adulte et l'adolescent (à partir de l'âge de 12 ans), est administré par inhalation orale, à l'aide du système Diskhaler. La posologie recommandée est de 2 inhalations (2x5 mg) deux fois par jour soit une dose inhalée quotidienne de 20 mg pendant 5 jours.

Traitements par les inhibiteurs de la neuraminidase : Oseltamivir et Zanamivir			
OSELTAMIVIR			
	Enfant 1-12 ans		Enfants 13 ans et adultes
Traitement curatif	≤ 15 kg	30 mg x 2/j	75 mg x 2 par jour
	>15 kg à 23 kg	45 mg x 2/j	
	>23 kg à 40 kg	60 mg x 2/j	
	> 40 kg	75 mg x 2/j	
Traitement prophylactique	Pas d'indication (actuellement)		75 mg par jour
ZANAMIVIR			
Traitement curatif	Enfants à partir de 12 ans et adultes		
	2 x 5 mg deux fois par jour pendant 5 jours		

Effets indésirables des inhibiteurs de la neuraminidase

Oseltamivir

Après commercialisation, l'analyse des données de pharmacovigilance a mis en évidence des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes : dermatites, rash, eczéma, urticaire, réactions d'hypersensibilité et dans de très rares cas des réactions cutanées graves (syndromes de Steven-Johnson et érythème polymorphe).

Zanamivir

Les données de pharmacovigilance¹, après mise sur le marché, ont rapporté de rares cas de bronchospasme aigu et/ou de diminution grave de la fonction respiratoire chez des patients ayant des antécédents de maladies respiratoires (asthme, bronchite chronique obstructive).

2. Eléments de stratégie d'utilisation des antiviraux en l'absence de vaccin disponible

Les préconisations d'utilisation des antiviraux ne peuvent être totalement déterminées par avance ; leur efficacité dépend de la composition antigénique de la souche en circulation, une souche peut être résistante à un type d'antiviral particulier².

Les recommandations doivent également tenir compte des difficultés d'utilisation de certains produits par certains groupes de population.

L'impact de la prescription à grande échelle de ces antiviraux en période de pandémie ne peut pas être connu par avance. Les préconisations initiales doivent être réévaluées en fonction des données de sensibilité et de pharmacovigilance.

La stratégie d'utilisation des antiviraux doit aussi prendre en compte les caractéristiques épidémiologiques de la pandémie ainsi que la disponibilité et l'efficacité des autres moyens de lutte et notamment du vaccin. Des ordres de priorité doivent être définis pour la prescription de ces produits, en prophylaxie comme en curatif. Les groupes de population concernés doivent être identifiés dans la mesure du possible en amont³.

Les données épidémiologiques sont collectées et analysées par l'Institut national de veille sanitaire. Ces données permettent au ministère de la santé de définir les politiques d'utilisation des antiviraux et des vaccins disponibles après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Ces définitions sont transmises à la cellule de crise interministérielle pilotée par le ministère de l'intérieur.

Stratégie d'utilisation

Trois niveaux d'utilisation en fonction des disponibilités sont présentés ci-dessous à titre de guide de planification. Ils doivent faire l'objet d'une analyse, en lien avec la cellule d'aide à la décision (créée en phase de pré pandémie), en fonction des données épidémiologiques et des caractéristiques du virus dès le début de la pandémie.

Disponibilité réduite d'anti-viraux anti-neuraminidases (moins d'un million de traitements)

Leur utilisation en traitement curatif précoce est privilégiée. Elle est réservée aux groupes cibles prioritaires et en particulier aux personnes les plus à risque de complications de la grippe. Par ailleurs, ces antiviraux peuvent être utilisés en traitement curatif des personnes présentant des formes graves d'emblée et (en prophylaxie post exposition) en cas de rupture de barrière physique chez des personnes très exposées, notamment les personnels de santé. Ces priorités et

¹ D'après l'AFSSAPS

² L'amantadine est ainsi inefficace sur la souche H5N1

³ Les groupes les plus vulnérables face au virus ne peuvent être identifiés à l'avance, et s'agissant des groupes cibles, les recommandations devront être adaptées au vu des remontées épidémiologiques en tout début de pandémie.

notamment les groupes cibles prioritaires à doivent être réexaminer au vu des données épidémiologiques en début de pandémie.

Disponibilité limitée (de 1 à 13 millions de traitements) : les antiviraux sont utilisés dans l'ordre suivant de priorité

- *En traitement curatif précoce des personnes présentant d'emblée des formes graves et celles les plus à risque de complications.*
- *En traitement curatif précoce des professionnels de santé et de secours ainsi que ceux des services essentiels, pour limiter la désorganisation des soins et des activités essentielles.*
- *En prophylaxie post exposition des sujets enfants et adultes porteurs d'un risque aggravé de complications, notamment du fait de pathologies pré-existantes et des sujets appartenant à un groupe à risque aggravé de complications, identifié par les données épidémiologiques relatives à la pandémie.*
- *En prophylaxie post exposition des professionnels de santé et de secours ainsi que ceux des services essentiels, pour limiter la désorganisation des soins et des activités essentielles de la Nation (approvisionnement, énergie, transmissions ...).*

Disponibilité large (au-delà de 13 millions de traitements)

Outre les groupes cités ci-dessus et selon cet ordre de priorité, sont à considérer en fonction de la disponibilité :

- la prophylaxie "saisonnrière" pour les personnes exposées de façon importante et répétée et qui peuvent propager le virus du fait de leur activité. Ce sont notamment les professionnels de santé, de secours ou d'aide aux personnes. Ces personnes peuvent être des vecteurs importants du virus au domicile ou dans les institutions accueillant des personnes à risque de grippe compliquée
- la prophylaxie "saisonnrière" de certaines classes d'âge. Celles-ci sont déterminées en fonction des données épidémiologiques issues des épidémies classiques de grippe (enfants, personnes âgées) ou au vu des données épidémiologiques relatives à la pandémie (incidence, gravité, létalité)
- la prophylaxie des personnes contacts

Modalités de surveillance et de pharmacovigilance

- les effets secondaires doivent être signalés sans délai par les médecins aux centres régionaux de pharmacovigilance
- mise en place par l'AFSSAPS de modalités de pharmacovigilance renforcées
- surveillance de l'apparition de phénomènes de résistance par les centres nationaux de référence

3 - Mobilisation des stocks et distribution des antiviraux

↳ En période pré pandémique, les lots d'antiviraux sont pré-stockés, à la demande du ministère de la santé, selon leur disponibilité, dans des conditions garantissant leur sécurité.

- ↳ Les modalités d'acheminement des stocks, dès le déclenchement de l'alerte, et le mode de distribution des lots d'antiviraux sont en cours d'élaboration. Ils devront prendre en compte à la fois :
- la sécurité de la distribution,
 - la proximité géographique,
 - la facilité d'accès à ces stocks,
 - le respect des groupes prioritaires identifiés.