Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à l'utilisation des antiviraux anti-neuraminidases en cas de pandémie grippale à virus influenza A/H5N1 suite à l'épizootie de grippe aviaire sévissant en Asie en situation de pénurie d'antiviraux antineuraminidase (avis électronique du 16 février 2004)

Considérant d'une part :

- Que dans les principes de réponse à une pandémie grippale du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, présentés lors de sa séance du 27 juin 2003, une utilisation de l'oseltamivir en prophylaxie post exposition[1] à grande échelle, notamment pour des populations particulièrement exposées et touchées par le virus grippal pandémique, pourrait permettre de limiter la propagation de la maladie[2]
- Que l'épizootie à grippe aviaire à virus influenza A (H5/N1) qui sévit actuellement dans les pays d'Asie de l'Est et du Sud Est n'est pas contrôlée à ce jour dans la plupart de ces pays,
- Que l'analyse des cas humains de grippe à virus influenza A H5/N1 au Viet Nam et en Thaïlande au 11/2/2004, montre une sévérité particulière (la létalité globale est de 78%)
- Qu'à cette même date la classe d'âge la plus atteinte est celle des enfants de moins de 15 ans (52% des cas),
- Que les grandes épizooties de grippe aviaire dans les élevages et la possible propagation d'un virus aviaire hautement pathogène dans l'environnement augmentent le risque d'infection humaine et le risque d'un réassortiment du virus grippal aviaire avec le virus de la grippe humaine; le nouveau virus, s'il s'adaptait à l'homme, pourrait être à l'origine d'une pandémie grippale,
- Qu'une pandémie grippale est définie comme une forte augmentation dans l'espace et dans le temps des cas de grippe avec ou sans confirmation virologique, accompagnée d'un nombre de cas graves et d'une mortalité élevés, qui fait suite à l'émergence (ou à la ré-émergence) d'un virus de composition antigénique nouvelle contre lequel l'immunité de la population est faible ou nulle,
- Qu'en phase de pandémie, la mise au point d'un vaccin contre le nouveau virus est techniquement difficile et, en tout état de cause, qu'il ne serait pas disponible avant plusieurs mois, ceci étant lié notamment aux délais et aux capacités de fabrication des vaccins,
- Que l'OMS conduit des études pour mettre à disposition rapidement la souche vaccinale nécessaire à produire le vaccin capable de protéger l'homme contre la souche H5N1 de la grippe aviaire que l'on a récemment détectée au Viet Nam,

Considérant d'autre part

- Qu'il existe deux classes d'antiviraux spécifiques de la grippe : l'inhibiteur de la protéine M2 (amantadine) et les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et le zanamivir) qui peuvent être utilisés, selon les produits, en traitement ou en prophylaxie,

[1] prophylaxie post-exposition : prise d'une prophylaxie dans les 48 heures en l'absence de tout signe clinique dès la notion de contact avec un malade

[2] Plan de lutte contre la pandémie grippale-version du 26 juin 2003- présenté en séance du 27 juin 2003

- Que les recommandations 2004 de l'OMS sur l'utilisation des vaccins et antiviraux pendant la pandémie grippale (www.WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8) préconisent les inhibiteurs de la neuraminidase en prophylaxie et en traitement précoce
- Que le communiqué de l'OMS du 12 février 2004 indique que les souches actuelles A/ H5N1 sont sensibles à l'oseltamivir in vitro mais résistantes à l'amantadine,
- Que l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relenza®) ont une autorisation de mise sur le marché (AMM°) en Europe pour le traitement de la grippe, dès l'âge de 1 an pour l'oseltamivir (Tamiflu®) et dès l'âge de 12 ans pour le zanamivir (Relenza®),
- Que ces antiviraux sont d'autant plus efficaces qu'ils sont prescrits précocement par rapport au début des symptômes et que leur efficacité n'a pas été démontrée lorsqu'ils sont prescrits plus de 36 à 48 heures après le début des symptômes.
- Qu'en Europe, seul l'oseltamivir (Tamiflu®) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché, chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans et plus, en prévention après exposition à un malade (pendant 7 à 10 jours) et exceptionnellement en prévention saisonnière pendant la période de circulation du virus grippal (pendant une période allant jusqu'à 6 semaines) lors d'une inadéquation entre la souche virale circulante et la souche vaccinale,
- Que le mode d'administration et de manipulation du zanamivir par inhalation profonde peut présenter des difficultés d'utilisation pour certaines populations telles que les personnes présentant des troubles de la compréhension ou troubles psychomoteurs,
- Que les données de pharmacovigilance[3], 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) après utilisation de zanamivir,
- Que l'oseltamivir[3] et le zanamivir nécessiteraient une pharmacovigilance renforcée s'ils devaient être prescrits à large échelle,

Considérant enfin

- Que la firme fabriquant l'oseltamivir affirme ne pouvoir répondre à une augmentation subite de la demande par tous les pays avant un délai de plusieurs mois et que le stock actuel disponible des antiviraux anti neuraminidases est très limité, ce qui doit conduire à d'autres stratégies,

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France

- Estime qu'en cas de stocks insuffisants d'antiviraux, la priorité doit être donnée aux populations qui seront les plus touchées, en terme de sévérité, notamment les enfants dans le cas présent.

- Recommande, en cas de pandémie (phase 1 de la classification de l'OMS) et **en situation de pénurie d'oseltamivir**

- De ne pas recourir à la prescription prophylactique d'oseltamivir : ni dans le cadre "prévention saisonnière", ni dans celui "prévention après exposition à un malade". En effet cette stratégie, dans cette situation de pénurie d'oseltamivir, conduirait à un épuisement très rapide du stock sans atteindre l'objectif escompté.
- De prescrire l'oseltamivir (Tamiflu®) de préférence au zanamivir (Relenza®) **en traitement précoce**, (**c'est à dire le plus tôt possible dès les premiers symptômes et <u>au maximum</u> dans les 48 heures**, conformément au résumé des caractéristiques du produit), aux populations suivantes : enfants âgés de 1 à 12 ans, personnes ayant des antécédents de maladies respiratoires (asthme persistant, bronchite chronique obstructive sévère),
- Précise qu'en l'absence d'oseltamivir, le zanamivir pourra néanmoins être utilisé chez les personnes ayant des antécédents de maladies respiratoires (asthme, bronchite chronique

[3] D'après l'AFSSAPS

obstructive) à condition de pouvoir mettre en place une surveillance de l'état respiratoire en raison du risque de survenue d'une aggravation (se reporter au résumé des caractéristiques du produit, notamment pour la nécessité de disposer d'un bronchodilatateur d'action rapide).

- Recommande pour les populations cibles[2] autres que celles citées ci-dessus et selon la disponibilité des stocks, dans cette situation de pénurie :
- de prescrire le zanamivir (Relenza®) en **traitement précoce**, **c'est à dire le plus tôt possible dès les premiers symptômes et au maximum dans les 48 heures,** conformément au résumé des caractéristiques du produit. De plus, lors de la première délivrance de zanamivir à un patient, il sera nécessaire de s'assurer que le patient aura compris les modalités "peu habituelles" d'utilisation de ce produit.

- **Signale qu'afin d'assurer un traitement immédiat efficace, l'accès aux antiviraux antineuraminidases doit être très rapide.**

- Emet le souhait de voir constituer par l'autorité sanitaire un stock suffisant d'antiviraux actifs sur le virus de la grippe afin de pouvoir prendre en charge la population cible[2] dans un délai très rapide. Il souhaite par ailleurs une modélisation permettant de définir plusieurs scénarios de l'impact potentiel d'une pandémie dans les différents groupes de la population.

- Rappelle aux professionnels chargés de la prise en charge des malades atteints de grippe aviaire l'importance des mesures de prévention : port de masque FFP2 ou à défaut FFP1 et lavage soigneux des mains au savon ou friction avec une solution hydroalcoolique.

Cet avis peut être modifié à tout instant en fonction des données évolutives notamment concernant les stocks d'antiviraux disponibles et en fonction de divers scénarios sur l'impact de la pandémie.

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT