

AVIS

relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière.

16 mars 2018

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 30 novembre 2017 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) relative à l'actualisation de l'avis du 12 novembre 2015, relatif à la fiche de recommandations pour la prescription d'antiviraux en période d'épidémie de grippe saisonnière [1] synthétisant les avis et rapport antérieurs (5 mars 2012 ; 9 novembre 2012 et 3 mars 2015) [2-4].

En effet, compte tenu du récent retrait de l'oseltamivir de la liste principale des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), suivi de son inscription sur la liste complémentaire, et par conséquent d'une possible remise en question de son efficacité, il a été demandé une nouvelle expertise relative aux points suivants :

- données d'efficacité d'un traitement antiviral lors d'un épisode de grippe saisonnière ;
- indications de prescription et du traitement antiviral en cas de grippe saisonnière (préventif, préemptif et curatif) tenant compte de l'ensemble des effets secondaires et des contre-indications ;
- conditions de prescription : durée de traitement et posologie.

Ce document remplace les précédents avis du HCSP :

- Avis du HCSP du 12 novembre 2015 relatif à la fiche de recommandations pour la prescription d'antiviraux en période d'épidémie de grippe saisonnière [1] ;
- Avis du HCSP du 3 mars 2015 relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière [4] ;
- Avis et rapport du HCSP du 9 novembre 2012 relatifs à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extrahospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière [3] ;
- Avis du HCSP du 5 mars 2012 relatif à l'utilisation des antiviraux en période de circulation du virus grippal A(H3N2) pendant l'hiver 2011-2012 [2].

Le HCSP rappelle les éléments des avis précédents.

Le HCSP recommandait une utilisation ciblée des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) et, quels que soient les antécédents vaccinaux, selon les modalités résumées suivantes :

- **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.

– **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 ou instables, comme les affections cardiopulmonaires 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 autorisation de mise sur le marché (AMM), le HCSP estime que le rapport bénéfice/risque est très en faveur de ce traitement chez ces patients. En effet, un traitement post-exposition à demi-dose exposerait à un risque de manque d'efficacité et d'émergence de virus résistants si le patient devenait symptomatique.

– **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 datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
- en collectivités de personnes à risque (par exemple : collectivités de personnes âgées).

Par ailleurs, le HCSP avait rappelé les points suivants :

- Il n'y a pas lieu de prescrire un traitement antiviral curatif chez les personnes symptomatiques ne présentant pas de facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination ;
- Il n'y a pas lieu de prescrire une prophylaxie post-exposition, en population générale et dans les collectivités, chez les personnes ne présentant pas de facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination ;
- Il n'y a pas lieu de prescrire une prophylaxie prolongée en pré-exposition.

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :

1 - La décision du changement de classement de l'oseltamivir de la liste des médicaments essentiels vers la liste complémentaire par l'OMS en date du 6 juin 2017

L'oseltamivir figure désormais, au niveau de la liste complémentaire [5] (cf. autres antiviraux, paragraphe 6.4.3), dans l'indication « maladie sévère responsable d'une infection suspectée ou confirmée due aux virus de la grippe, chez les patients hospitalisés avec signes de gravité » (*severe illness due to confirmed or suspected influenza virus infection in critically ill hospitalized patients*).

Au niveau de la section 6.4.3, le comité de l'OMS précise qu'il n'a pas recommandé le retrait de l'oseltamivir de la liste des médicaments essentiels, car il s'agit de l'unique médicament de la liste pour les patients présentant une grippe grave ou inclus dans les plans pandémiques.

Cependant, le comité a considéré, en référence à ce qui avait été fait en 2009, qu'il existait maintenant des informations supplémentaires ne confirmant pas l'importance de l'impact de l'oseltamivir sur des marqueurs cliniques pertinents dans la grippe saisonnière et la grippe pandémique tels qu'ils avaient alors été pressentis.

Le comité a amendé la liste, et cette molécule a été déplacée de la liste principale vers la liste complémentaire, limitant l'utilisation aux maladies graves confirmées ou suspectées d'être dues au virus grippal, chez les patients hospitalisés.

A la vue de l'ensemble de ces résultats, l'OMS a décidé en mars 2017 de déplacer l'oseltamivir de sa liste des traitements les plus efficaces, sûrs et coût-efficaces vers sa liste des traitements complémentaires essentiels, mais présentant un rapport coût-efficacité moindre [6, 7].

2 - Le fardeau annuel de la maladie lié à la grippe saisonnière en France

Les épidémies de grippe saisonnière surviennent chaque année au cours de l'automne ou de l'hiver dans les régions tempérées. Dans certains pays tropicaux, les virus grippaux circulent tout au long de l'année avec un ou deux pics au cours de la saison des pluies.

Au-delà de l'impact médico-économique de ces phénomènes épidémiques parfois de grande ampleur, la grippe provoque des hospitalisations et des décès, principalement parmi les groupes à haut risque (très jeunes enfants, personnes âgées ou personnes porteuses de maladies chroniques, femmes enceintes, personnes souffrant d'obésité morbide) mais également parmi les personnes sans facteur de risque.

Au niveau mondial, ces épidémies annuelles sont responsables d'environ trois à cinq millions de cas de maladies graves, et 290 000 à 650 000 décès [8].

Données françaises sur la morbidité et la mortalité de la grippe saisonnière

En France métropolitaine, sur la base des données historiques virologiques et épidémiologiques, le nombre de patients infectés chaque hiver par un virus de la grippe et consultant un médecin en ambulatoire pour syndrome grippal pendant la période épidémique de grippe est estimé à plusieurs millions en moyenne (données de Santé publique France non publiées).

Chaque année, les passages aux urgences pour syndrome grippal (41 000 en 2016-17) et les hospitalisations qui en découlent (6 500 soit 16 % des passages en 2016-17) ont un impact important sur le système de soins [9].

Grâce à un modèle statistique développé par Santé publique France (SpF), on estime que, sur la période 2011-17, une moyenne de 9 500 décès sont attribuables à la grippe saisonnière chaque année en France métropolitaine (minimum : 702 décès pour la saison 2013-14, maximum : 14 489 pour la saison 2014-15). Plus de 90% de ces décès concernent des personnes âgées de 65 ans et plus (données de SpF non publiées).

Parmi les cas graves de grippe admis en réanimation au cours des saisons 2011-12 à 2016-17, 24% en moyenne étaient vaccinés contre la grippe. La couverture vaccinale moyenne était de 19% chez les moins de 65 ans présentant au moins un facteur de risque de complications liées à la grippe, 32% chez les 65-74 ans et 42% chez les 75 ans et plus. Le taux de létalité varie de 16 % à 20% d'une saison à l'autre, avec une moyenne de 18% [9].

3 - L'évolution des virus responsables de la grippe saisonnière

Les virus de la grippe évoluent de façon continue du fait notamment de l'accumulation de mutations à chaque cycle de réplication. Cette grande variabilité génétique se traduit par l'apparition de variants viraux. Il peut notamment s'agir de variants antigéniques échappant à la réponse immunitaire induite par l'infection ou la vaccination, ce qui peut conduire à la circulation de virus antigéniquement distincts des souches vaccinales.

De même, chez les sujets sous traitement antiviral, des variants avec une sensibilité réduite ou très réduite au traitement peuvent être sélectionnés. La fréquence d'émergence de variants résistants est plus élevée chez les jeunes enfants (de moins de 5 ans) chez lesquels l'excrétion virale est plus intense et durable que chez les adultes [10]. L'émergence de variants résistants doit également faire l'objet d'une attention particulière chez les sujets immunodéprimés sous traitement antiviral qui peuvent excréter du virus pendant de longues périodes.

Le potentiel de transmission et de circulation des virus résistants dans la population dépend de leur vitalité par rapport aux virus sensibles.

Ainsi, les virus grippaux de type A responsables des épidémies saisonnières (H1N1pdm09 et H3N2) sont résistants aux inhibiteurs de M2 (amantadine/rimantadine) du fait de la présence de mutations de résistance dans le gène de la protéine M2, notamment la mutation S31N, qui

n'altèrent pas significativement leur vitalité. Les virus grippaux de type B ne sont quant à eux pas ciblés par les inhibiteurs de M2 et sont donc résistants.

En ce qui concerne les INA, les données rapportées dans ce chapitre se limitent au zanamivir et l'oseltamivir, seuls recommandés pour le traitement curatif et prophylactique en France. La diminution de la sensibilité aux INA peut être due à différentes mutations localisées soit au niveau de la poche catalytique de la neuraminidase, soit au voisinage immédiat de celle-ci (mutations dites « framework »). Une liste de mutations de la NA observées dans le cadre de la surveillance et connues à ce jour pour réduire la sensibilité aux INA est donnée dans le tableau 1 ci-dessous.

La prévalence de virus naturellement résistants aux INA en absence de traitement est ainsi de l'ordre de 1% [11]. Elle s'observe majoritairement vis-à-vis de l'oseltamivir et plus rarement pour le zanamivir en cohérence avec le niveau d'utilisation de ces deux antiviraux et le mode d'action des deux inhibiteurs, et concerne principalement les virus H1N1pdm09. Ainsi, en règle générale, les mutations de résistance diminuent la vitalité virale ce qui ne permet pas leur maintien dans la population en absence de pression de sélection. Toutefois, des mutations compensatrices permettant de restaurer une vitalité virale comparable voire supérieure à celle des virus sensibles, sont susceptibles de se produire, donnant lieu à l'émergence dans la population de virus naturellement résistants. Ce phénomène a été observé en 2007-2008, avec l'émergence de virus H1N1 saisonniers porteurs de la mutation H275Y dans la NA et qui ont rapidement remplacé les virus sensibles. Ces virus H1N1 saisonniers ont été remplacés en 2009 par le virus pandémique H1N1pdm09 sensible aux INA. Les virus H1N1pdm09 porteurs de la mutation H275Y ont une vitalité réduite par rapport aux virus sensibles mais la possibilité de survenue de mutations compensatrices restaurant une vitalité comparable à celle des virus sensibles doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment lors de cas groupés liés à des virus résistants comme cela a été rapporté en Australie en 2011 et au Japon en 2013-14 [12, 13]

Des cas de résistance aux deux INA ont été rapportés pour des virus H1N1pdm09, H3N2 et de type B, principalement chez des sujets immunodéprimés traités de façon séquentielle par oseltamivir puis zanamivir [14]. Les mutations en cause, localisées dans la NA, sont indiquées dans le tableau en annexe 1. Il est à noter que l'association de mutations a un effet potentialisateur de la résistance vis-à-vis des deux INA comme c'est en particulier le cas pour l'association des mutations I223V et H275Y, ou E119D/G et H275Y pour les virus H1N1pdm09.

4 - L'insuffisance de la couverture vaccinale contre la grippe en France

En France, la couverture vaccinale contre la grippe au sein des populations ciblées par la vaccination a nettement décliné depuis 2010. Lors des saisons 2008-2009 et 2009-2010, elle était estimée à 58,7% et 60,2% respectivement, puis elle est passée progressivement de 51,8% en 2010-2011 à 48,3% en 2015-2016. Lors de la saison 2016-2017, elle a été estimée à 46%, dont 49,8% chez les 65 ans et plus. Ces chiffres sont très en deçà des objectifs fixés par l'OMS, à savoir atteindre en Europe une couverture vaccinale d'au moins 75% chez les personnes âgées chaque année, avant le début de la saison grippale.

Au niveau européen (cf. annexe 2), la couverture vaccinale médiane était estimée à 45,5% chez les personnes âgées pour les saisons 2013-2014 et 2014-2015, allant de 1,1% à 76,3% [15].

Couverture vaccinale chez les soignants

En dépit des nombreuses campagnes d'information menées en direction des soignants, la couverture vaccinale contre la grippe reste sous-optimale, dans la plupart des pays, y compris la France [16-20].

Les taux de vaccination rapportés chez les soignants sont extrêmement variables, allant de 5,3% à 73% [21, 22].

Une enquête récente aux Etats-Unis portant sur 1944 soignants de plusieurs établissements a rapporté un taux moyen de vaccination de 72%, atteignant 92,3% chez les médecins [23].

En France, deux enquêtes menées sur plus de 30 établissements ont montré des taux respectifs de vaccination de 25,6% et de 11%. [20, 24]. La seconde enquête [20] sous-estimait toutefois

probablement le taux réel de vaccination car elle était basée sur les données des services de santé au travail. En effet, une étude récente réalisée en Ille et Vilaine dans 33 établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) (480 personnels) observait que 20% des soignants avaient été vaccinés en dehors du lieu de travail. [25]. Cette étude retrouvait par ailleurs un taux de vaccination de 20,0% [95% CI 15,3%-26,4%] pour la saison 2015/2016.

Au niveau européen, la couverture vaccinale médiane des soignants a été estimée à 24% pour les saisons 2013-2014 et 2014-2015, avec des extrêmes allant de 5% à 54,9% [15].

Couverture vaccinale dans les EHPAD

La couverture vaccinale chez les personnes âgées résidant en EHPAD en France a été estimée à 91% (IC95% : 90-92) en 2010 [26].

En Europe, celle-ci est estimée à 96,6% en Irlande, 77% au Portugal et 72,2% en Slovaquie [15].

5 - Les données d'efficacité des antiviraux dans la grippe saisonnière

A ce jour, seuls deux INA, l'oseltamivir et le zanamivir, sont autorisés et recommandés pour le traitement curatif ou prophylactique d'une infection grippale en France. D'autres antiviraux sont utilisés et évalués ailleurs dans le monde, et notamment :

- le laninamivir qui a une AMM au Japon [27] ;
- le peramivir qui a une AMM aux Etats-Unis, au Japon et en Corée du Sud et une procédure d'AMM en Europe actuellement en cours dans le cadre des mêmes indications [28] ;
- le favipiravir qui a une AMM au Japon depuis 2014 [29].

En France, la rimantadine n'a pas d'AMM et l'utilisation de l'amantadine n'est pas recommandée [30], en raison de l'existence de résistances virales [31, 32].

Les données d'efficacité des INA en cas de grippe saisonnière ont été précédemment détaillées dans les avis et rapports du HCSP du 9 novembre 2012 relatif à « l'utilisation des antiviraux chez les patients en extrahospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière » [3], du 3 mars 2015 relatif à « la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière » [4] et du 25 septembre 2015 relatif à « l'utilisation des mesures barrières en prévention des infections respiratoires aiguës et des infections respiratoires nosocomiales » [33].

Sont présentées dans ce chapitre les données de la littérature, complémentaires à celles rapportées dans les précédents avis, concernant les INA, oseltamivir et zanamivir.

L'efficacité des INA chez les adultes est traitée dans ce chapitre. La question relative à l'efficacité des INA chez les enfants est présentée au chapitre 8 du présent avis.

5.1 - Antiviraux antigrippaux en traitement curatif

En population générale

Une revue **Cochrane** publiée en 2014 reprenait les données de 46 essais cliniques (20 sur l'oseltamivir incluant 9 623 personnes [34] et 26 sur le zanamivir incluant 14 628 personnes [35]), dont de nombreux résultats non publiés transmis par les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter (ITT) chez des patients présentant un syndrome grippal. Elles mettaient en évidence :

- une diminution de la durée des symptômes de 16,8 heures (IC95% 8,4-25,1) en moyenne chez les adultes traités par oseltamivir. Pour le zanamivir, une réduction de la durée des symptômes de 0,6 jours (IC95% 0,39-0,81) était démontrée ;
- une diminution du nombre de bronchites de 1,8% (IC95% 0,65-2,8) chez les adultes traités par zanamivir, mais pas d'effet démontré avec l'oseltamivir. Aucune diminution du nombre d'otites et de sinusites n'était démontrée ;
- une diminution du nombre de pneumonies non confirmées de 1% (IC95% 0,22-1,49) chez les adultes traités avec l'oseltamivir. Toutefois cet effet n'était pas retrouvé dans les 5

essais avec diagnostic de pneumonie confirmé. Aucun effet n'était montré avec le zanamivir ;

- aucune réduction des complications graves n'était démontrée ;
- une faible réduction des hospitalisations n'a été montrée que chez les adultes en ITT (RR= 0,37, (IC95% 0,17-0,84) et non dans les essais cliniques randomisés.

Une revue systématique des études concernant l'efficacité des antiviraux antigrippaux, publiée en 2013, allait dans le même sens [36]. Les critères d'inclusion étaient « des essais randomisés, publiés après 2006, en français, anglais, allemand ou flamand, présentant une analyse réalisée en ITT avec le calcul d'odds ratio ou de risque relatif ». Cette revue, qui a sélectionné 9 études, montrait :

- chez les adultes sains : i) qu'un traitement par INA permettait un gain de moins d'une journée sur la disparition des symptômes ; ii) que l'oseltamivir permettait un retour à une activité normale environ un jour et demi plus tôt et une demi-journée plus tôt pour le zanamivir ; iii) une seule étude montrait une diminution de la prescription d'antibiotique ;
- chez les personnes âgées : qu'il n'y avait pas d'effet démontré des INA ;
- chez les sujets à risque de complications : i) que l'oseltamivir pouvait permettre un retour à une activité normale deux jours plus tôt, mais le niveau de preuve scientifique de ce résultat est faible ; ii) que le zanamivir pouvait prévenir la survenue de bronchite.

Chez les femmes enceintes

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité des antiviraux chez les femmes enceintes. Aucun essai randomisé spécifique n'a été réalisé.

Une étude récente réalisée chez 865 femmes enceintes hospitalisées aux Etats-Unis pour une grippe confirmée virologiquement durant les saisons hivernales 2010 à 2014 a montré que la durée d'hospitalisation était significativement plus courte en cas de prise précoce d'INA (inférieure ou égale à 2 jours) par rapport à une prise plus tardive, que ce soit en cas de grippe grave (durée d'hospitalisation de 2,2 jours *versus* 7,8 jours) ou en cas de grippe non sévère (2,4 jours *versus* 3,1 jours) [37]. Mais l'éditorial de cette publication met en garde contre des biais potentiels, même s'il reconnaît la puissance de cette étude ayant inclus un grand nombre de patientes [38].

D'autres études réalisées chez les femmes enceintes lors de la pandémie grippale A(H1N1)pdm09 ont été publiées et sont détaillées dans le paragraphe 5.3 ci-dessous.

Chez les professionnels de santé

La population des soignants ne présente pas de spécificité par rapport à la population générale en termes d'effets indésirables des INA, mais la fréquence des indications et la durée des traitements peuvent varier.

Des traitements prolongés (16 ou 17 semaines) ont été réalisés en période épidémique dans certaines études [39, 40] avec une bonne tolérance. Néanmoins, l'efficacité de telles mesures n'est pas établie. Dans une étude portant sur 100 soignants d'une unité d'hospitalisation dédiée à la grippe en Inde, la proportion de grippe n'était pas différente chez les 69 soignants qui avaient reçu 75 mg par jour d'oseltamivir à titre prophylactique par rapport aux 31 soignants qui n'en avaient pas bénéficié [41]. Les mesures de précautions standard et de type « gouttelettes » étaient toutefois strictement mises en œuvre dans les deux groupes. Dans l'étude canadienne de Coleman [39], le taux d'attaque de la grippe chez les soignants était identique (22%) chez ceux qui avaient été vaccinés par rapport à ceux qui ne l'avaient pas été mais avaient reçu une chimioprophylaxie par oseltamivir, 75 mg par jour, pendant 3 mois.

Concernant l'excrétion virale, aucune donnée nouvelle n'a été publiée chez les adultes traités par INA. Pour rappel, la réduction de la durée de l'excrétion virale avait été observée chez des patients traités par oseltamivir dans le cadre d'un essai randomisé [4].

5.2 - Antiviraux antigrippaux en traitement prophylactique

Dans la **revue Cochrane** publiée en 2014 [34, 35], des analyses ont été réalisées chez des adultes ayant reçu un traitement prophylactique par INA. Elles mettaient en évidence :

- une diminution des cas de grippe confirmée symptomatique pour l'ensemble des personnes de 3,05% (IC95% : 1,83 – 3,88) avec l'oseltamivir et de 1,98% (IC95% : 0,98 – 2,54) avec le zanamivir ;
- une diminution des cas de grippe confirmée symptomatique au sein des foyers de 13,6% (IC95% : 9,52 – 15,47) avec l'oseltamivir et de 14,84% (IC95% : 12,18 – 16,55) avec le zanamivir.

Une seconde méta-analyse, publiée en 2014, réalisée chez des patients (quel que soit l'âge) ayant reçu un traitement prophylactique par INA en pré- ou post-exposition mettait en évidence [42] :

- une diminution des cas de grippe confirmée pour l'ensemble des personnes traitées par oseltamivir (OR = 0,11 ; IC95% 0,06-0,2) et par zanamivir (OR = 0,23 ; IC95% 0,16-0,35) ;
- une diminution des cas de grippe confirmée au sein des foyers pour les personnes traitées par oseltamivir (OR = 0,23 ; IC95% 0,09-0,59) et par zanamivir (OR = 0,18 ; IC95% 0,10-0,31).

5.3 - L'expérience tirée de l'utilisation des antiviraux dans la grippe A(H1N1)pdm09

Plusieurs études ont concerné l'évaluation de l'efficacité des INA au cours de la grippe pandémique A(H1N1)pdm09.

Il faut toutefois souligner le niveau de preuve scientifique insuffisant de ces publications, s'agissant d'analyses rétrospectives de données recueillies de manière prospective dans le cadre d'études qui n'étaient pas définies pour évaluer l'efficacité des antiviraux. Par ailleurs, il existe des biais au niveau de l'analyse, concernant notamment la précocité d'un traitement par INA et la prescription d'un traitement symptomatique ou curatif des complications associées.

Plusieurs études ont été publiées par le consortium de recherche PRIDE (Post-pandemic Review of anti-Influenza Drug Effectiveness), coordonné par l'Université de Nottingham (Royaume-Uni). Les données utilisées ont été transmises par 81 centres de recherche de 38 pays répartis dans les 6 Régions de l'OMS et concernent 170 850 patients.

- Une première méta-analyse a inclus 29 234 patients (adultes et enfants) hospitalisés pour une grippe virologiquement confirmée ou non [43]. Un traitement par INA était associé à une réduction du risque de mortalité (OR ajusté = 0,81, IC95% 0,7-0,93). Cette réduction de la mortalité en cas de prise d'INA était retrouvée lors de l'analyse en sous-groupe chez les 19 816 adultes âgés de 16 ans et plus (OR ajusté = 0,75 ; IC95% 0,64-0,87) et chez les 2 166 femmes enceintes (OR ajusté = 0,46 ; IC95% 0,23-0,89). Chez les patients ayant reçu un traitement par INA dans les 48 premières heures après le début des symptômes, le taux de mortalité était réduit par comparaison à ceux traités plus tardivement (OR ajusté = 0,48 ; IC95% 0,41-0,56). L'analyse limitée aux 1 391 patients du Royaume-Uni n'a pas retrouvé de réduction de la mortalité dans le groupe traité par INA [44].
- Chez 20 634 patients (adultes et enfants) hospitalisés pour une grippe virologiquement confirmée ou non, un traitement précoce par INA (moins de 48 heures) était associé à une réduction de la survenue d'une pneumonie liée à la grippe en comparaison à l'absence de traitement par INA (OR = 0,83 ; IC95% 0,64-1,06) [45]. Cette différence n'était pas retrouvée si l'analyse était limitée à différentes tranches d'âge (plus ou moins de 16 ans) ou aux femmes enceintes. Les patients traités précocement (avant 48 heures) avaient un risque de pneumonie moindre que ceux traités plus tardivement (OR = 0,43 ; IC95% 0,37-0,51).
- Chez 3 376 patients (adultes et enfants) suivis en ambulatoire pour une grippe virologiquement confirmée ou non, un traitement par INA était associé à une réduction du risque d'hospitalisation comparé au groupe non traité (OR = 0,24 ; IC95% 0,20-0,30) [46].

En 2016, une revue systématique incluant 30 études observationnelles a évalué l'impact de des INA sur la mortalité chez 11 013 personnes hospitalisées pour une grippe A(H1N1)pdm09 [47]. Après ajustement sur les facteurs de confusion et de biais, dont ceux liés au temps (délai d'admission par rapport au début du syndrome grippal, délai d'initiation du traitement par INA, groupes d'âge), l'analyse a pu être faite à partir de 4 études seulement et 3 071 patients. L'utilisation de l'oseltamivir n'était pas associée à une réduction de la mortalité (HR = 1,03 ; IC95% 0,64-1.65).

Une récente revue de 165 études (2009-2015) incluant celles présentées ci-dessus dont 95% observationnelles, consacrée à l'effet des INA en situation de grippe pandémique ou nouveau variant, relève la faible qualité méthodologique des études, le manque de puissance, détaille la fréquence des facteurs confondants, des erreurs de mesure, des biais de sélection, et arrive à la conclusion que l'utilisation des INA est probablement efficace en termes de réduction de la mortalité en cas d'administration précoce (<48h), probablement efficace pour la réduction des pneumonies, et efficace en prophylaxie [48].

Une partie de ces études est détaillée dans l'annexe 3.

Chez les femmes enceintes

En complément des résultats publiés par le consortium PRIDE avec des analyses en sous-groupe chez les femmes enceintes (données présentées ci-dessus), une revue de la littérature datant de 2011 détaille les résultats de 5 études réalisées pendant la pandémie A(H1N1)pdm09. Ces données sont en faveur d'une association entre la prescription précoce d'INA dans les 48 premières heures des symptômes et une réduction d'aggravation de la maladie vers une grippe sévère [49].

Concernant l'effet sur l'excrétion virale, les données sont limitées. Une étude observationnelle menée à Singapour portant sur le traitement précoce de 70 patients consécutifs montre une réduction significative de l'excrétion virale à J7 mais pas à J5 [50]. Une étude observationnelle réalisée en Chine chez 426 patients en confinement montre qu'un traitement différé constitue un facteur de risque indépendant d'une excrétion virale au-delà de 5 jours [51]. Dans une étude de cohorte rétrospective, 145 patients consécutifs infectés par A(H1N1)pdm09, la comparaison des charges virales nasopharyngées chez les patients non traités *versus* traités par oseltamivir montre qu'un traitement précoce est associé à une charge virale significativement plus basse à J6 et une réduction plus importante de la charge virale. La charge virale est indétectable un jour plus tôt chez les patients traités précocement par comparaison à ceux traités plus tardivement [52].

Concernant l'utilisation en prophylaxie : une étude de prophylaxie post-exposition réalisée à Singapour en environnement semi-clos (campements militaires) chez 1 100 personnes montre une réduction du taux global de reproduction (R0) de 1,91 (IC95% 1,5-2,36) à 0,11 (IC95%, 0,05-0,20) [53]. Une autre étude réalisée en prophylaxie post-exposition familiale au Japon montre une réduction du taux d'attaque secondaire de 26,1% à 0,6%, $P < 0,001$, RR 0,023 (IC95% - 0,005-0,100), avec une efficacité protectrice calculée de 98% [54].

5.4 - Synthèses récentes de revues et méta-analyses

Une synthèse très complète des revues systématiques et des méta-analyses réalisées entre le 1^{er} janvier 1995 et le 10 novembre 2015 sur l'efficacité des INA a été publiée en 2017 [55]. Cet article présente plusieurs tableaux reprenant les résultats retrouvés en fonctions de différents critères de jugement (mortalité, hospitalisation, complications, durée des symptômes, prophylaxie).

L'ECDC (European Centre for Disease prevention and Control) dans une synthèse sur l'efficacité des INA publiée en août 2017, conclut qu'en dépit des limites décrites concernant les groupes à risque et les formes sévères, et d'une efficacité modeste, les données disponibles sont suffisantes pour justifier l'utilisation ciblée des INA afin de procurer une protection contre la grippe et agir sur la durée des symptômes et probablement sur l'évolution vers les formes graves [56].

6 - Les données d'utilisation des antiviraux par les médecins de ville

L'oseltamivir est principalement prescrit par les médecins généralistes (88.4% des prescriptions). Les prescripteurs qui viennent au second rang sont les prescripteurs hospitaliers.

6.1 - Utilisation en ambulatoire

Selon les auteurs d'une étude descriptive anglaise portant sur 918 patients avec syndrome grippal durant la saison 1999-2000, les INA ont une place limitée en médecine générale en raison du délai tardif de prise en charge des patients. En effet un quart des patients de cette étude, principalement des sujets âgés, consultent après 48 h du début des symptômes. [57]. Ces données ne sont pas extrapolables à la France où l'organisation des soins primaires et les comportements de santé des patients sont différents.

Dans une enquête prospective auprès de 305 médecins généralistes français durant la saison grippale 2002-2003, 185 médecins généralistes ont inclus au moins un patient grippé et 150 ont prescrit des INA. Parmi les 660 patients inclus, 250 (38%) ont reçu des INA. Les patients avec INA ont davantage consulté dans les 24 heures suivant le début des symptômes (66% vs 40% $P < 0.001$) et ont davantage été vus au domicile (31% versus 20% $P = 0.002$). Parmi les 585 patients avec grippe non compliquée, ceux pris en charge sans INA ont eu significativement plus souvent des antibiotiques que ceux avec INA (13% versus 3%, $P < 0.001$) [58].

Une enquête française plus récente a été menée auprès de 150 médecins généralistes qui devaient inclure les deux premiers patients grippés avec prescription d'INA et les deux premiers patients grippés sans prescription d'INA. Le principal facteur de prescription d'INA était un début des symptômes datant de moins de 48 heures (OR 12.5, IC 95% 4.4-35.6). Parmi les 526 patients inclus, ceux ayant reçu des INA ont eu moins d'antibiotiques (3% versus 14%, $P < 0,001$) [59].

Dans une enquête déclarative conduite en 2010 auprès d'un échantillon aléatoire de médecins généralistes métropolitains, 6 % des 161 répondants ont déclaré avoir « souvent » prescrit des INA pendant la pandémie A(H1N1)pdm09, et 69 % en ont prescrit « de temps en temps ». Les principaux motifs de prescriptions étaient selon les répondants de limiter les risques de complications et de diminuer la durée des symptômes. La prescription d'INA en période épidémique a été fortement associée à la prescription d'INA pour la grippe saisonnière A(H1N1)pdm09 (OR = 3,23 [IC 95 % 1,3-8,8]) [60].

Au total, malgré le caractère ancien de ces travaux, les biais de participation et les réserves quant aux données déclaratives des pratiques, les prescriptions d'INA semblent limitées en médecine générale et sont concordantes avec les recommandations actuelles.

6.2 - Utilisation des INA en EHPAD ou collectivités de personnes âgées

Concernant les lieux de vie pour personnes âgées et EHPAD, une étude de modélisation stochastique dans une unité de 30 lits dont 15 chambres doubles comportant une équipe de 30 soignants, a montré qu'en l'absence de résistance, la prescription d'INA en post-exposition et en prophylaxie pouvait réduire le taux d'attaque de la grippe saisonnière de 0,19 à 0,13 (RR 0,67) et à 0,05 (RR 0,23), respectivement. [61].

Toutefois, un essai contrôlé randomisé sur 15 foyers épidémiques dans 42 EHPAD durant 4 saisons entre 2009 et 2013, n'a pas montré de réduction significative des cas secondaires documentés sous oseltamivir en prophylaxie post-exposition (2 foyers avec cas secondaire sur 6 sous oseltamivir versus 5 sur 9 sous placebo). Les auteurs évoquent toutefois un manque de puissance de l'étude [62].

Au cours de la saison grippale 2016-2017, 1 903 épisodes d'infection respiratoire aiguë dont 1 704 attribués à la grippe survenus en collectivités de personnes âgées ont été signalés à SpF. Le taux d'attaque moyen était de 28%. Dans la quasi-totalité des cas signalés (99%) des mesures de contrôle habituelles ont été mises en place et une chimioprophylaxie antivirale a été mise en œuvre dans 39% des cas [10].

En dehors des données publiées par SpF, on dispose de peu de données françaises publiées concernant l'usage des antiviraux en collectivité de personnes âgées.

En 2005, au cours d'un foyer épidémique estival de grippe dans une EHPAD de 81 résidents, avec 7 cas confirmés par PCR, Gaillat et al, rapportent qu'une cellule de crise a été mise en place, des mesures barrières rapidement mises en place et qu'un traitement par oseltamivir a été donné à 19 des 32 résidents, 5 professionnels de santé sur les 6 symptomatiques tandis qu'un traitement prophylactique a été donné aux 47 et 42 résidents et professionnels de santé restants, respectivement. Le taux de létalité a été de 15,6% parmi les résidents alors que la couverture vaccinale était de 93,5% [63].

Une étude canadienne a analysé l'efficacité de l'oseltamivir dans 10 résidences de personnes âgées de l'Ontario au cours de 11 épisodes épidémiques au cours de la saison 1999-2000 à titre prophylactique ou curatif : sur 178 patients inclus, ceux ayant reçu de l'oseltamivir ont montré un taux plus faible d'hospitalisation, de pneumonie et de décès par rapport à ceux qui n'ont pas été traités ($P < 0,05$ pour les 3 critères) ; 4,1% des sujets ont présenté des effets indésirables mineurs (diarrhées, toux, confusion, nausées) [64].

Dans un foyer pour personnes âgées au Japon hébergeant 68 résidents, une épidémie de grippe a touché 32 personnes (dont 28 cas confirmés virologiquement). Tous les résidents ont été traités par oseltamivir : chez les patients fébriles, la durée de la fièvre a été inversement proportionnelle à la rapidité de mise en route du traitement ; aucun symptôme grippal n'a été observé chez les sujets non fébriles (dont un tiers était positif pour le virus A) [65].

Une étude prospective a été entreprise dans une trentaine de maisons pour personnes âgées dans le Michigan, USA, sur deux saisons hivernales (2000-2002). Au cours de la première saison, des cas de grippe ont été documentés virologiquement dans 3 des 28 résidences surveillées (2 cas dans chacune d'entre elles) ; 194 sujets de ces 3 résidences ont reçu de l'oseltamivir et aucun cas secondaire d'infection respiratoire n'a été observé. Au cours de la seconde saison, 8 épidémies grippales ont été recensées dans 31 résidences ; l'administration d'oseltamivir a été réalisée dans ces 8 épidémies : 4 syndromes respiratoires ont été observés sur 497 individus traités versus 12 sur 667 individus non traités ($P < 0,05\%$) [66].

Au Royaume-Uni, des auteurs ont rapporté 24 foyers épidémiques de 16 résidents en moyenne avec un taux d'attaque moyen de 41% et 2,6 décès en moyenne par résidence. Les INA ont été utilisés en traitement et en prophylaxie dans 11 (46%) et dans 13 (54%) des 24 foyers, respectivement [67].

Une autre étude rétrospective a été conduite à partir de 75 épidémies d'infections respiratoires recensées dans 590 résidences pour personnes âgées et rapportées à l'Essex Public Health England Centre entre 2010 et 2013 ; sur 35 épidémies de grippe identifiées, une prophylaxie par oseltamivir a été prescrite dans 31 cas : dans 21 épidémies, aucun cas supplémentaire n'a été observé ; dans les 10 autres épidémies, 49 cas supplémentaires ont été observés, dont 41 dans les 72 heures après la mise en place de la chimioprophylaxie [68].

Aux Pays-Bas, des auteurs ont cherché à évaluer le suivi des recommandations d'utilisation de l'oseltamivir en prophylaxie dans 194 EHPAD en 2004-2005. Au total, 90 établissements ont rapporté un foyer de cas groupés, dont 57 avec grippe confirmée. L'oseltamivir a été utilisée dans 37 (65%) des 57 EHPAD. La prophylaxie a été étendue à tous les résidents et personnels soignants dans 6 des 37 EHPAD (16%). Les déterminants de non prescription en traitement ou en prophylaxie étaient le manque de preuve scientifique, le coût et l'absence de confirmation de grippe [69].

Au total, que ce soit en France ou dans d'autres pays européens, l'utilisation des INA en traitement post-exposition ou en prophylaxie n'est pas systématique lors de foyers de grippe dans les collectivités de personnes âgées. Néanmoins, l'administration d'oseltamivir à titre curatif ou prophylactique, associée aux autres mesures de prévention, contribue au contrôle des épidémies de grippe dans les EHPAD.

7 - Données de tolérance des INA dans la grippe saisonnière

Sur la base des données de pharmacovigilance internationales recueillies entre septembre 2012 et septembre 2015, le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a considéré qu'il n'y avait pas de nouveau signal en termes de sécurité d'emploi pour l'oseltamivir et que le rapport bénéfice-risque de cette spécialité restait inchangé.

Une consultation de la base nationale de pharmacovigilance de septembre 2015 à novembre 2017 n'a également pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité par rapport à ce qui est déjà mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). En absolu, le nombre de cas notifiés avec oseltamivir en prévention de la grippe est moindre que dans l'indication traitement ; cependant, en l'absence de données comparatives sur l'exposition en fonction de l'indication, il est difficile d'interpréter ces données. Globalement, la typologie des effets indésirables décrits avec l'oseltamivir dans l'indication prévention ou traitement reste en cohérence avec le profil de sécurité d'emploi connu de cet antiviral et mentionné dans le RCP.

Actualisation du RCP concernant les femmes enceintes (PRAC de février 2018)

Concernant les femmes enceintes, le PRAC a récemment évalué les résultats finaux d'une étude observationnelle sur le registre danois évaluant l'issue des grossesses exposées à l'oseltamivir. Bien que le risque global de malformations ne soit pas augmenté dans cette étude, une légère augmentation du risque de malformations congénitales cardiaques a été observé chez les nouveau-nés exposés à l'oseltamivir pendant le premier trimestre de la grossesse (OR 1.75 (95% CI: 0.51, 5.98)). Le PRAC a admis que la significativité clinique de ce résultat était difficilement interprétable compte tenu des limites de puissance de l'étude. Il a néanmoins jugé nécessaire de refléter ces résultats dans le RCP et de maintenir le niveau de recommandation actuel pour l'utilisation de l'oseltamivir au cours de la grossesse, même si les données de post-commercialisation ou issues d'autres études observationnelles sont par ailleurs rassurantes.

8 - Situation spécifique des jeunes enfants

Données épidémiologiques récentes dans le monde

Dans la littérature, plusieurs études ont montré que les enfants d'âge scolaire étaient les plus susceptibles de contracter la grippe [70-73], que ce soit pendant les épidémies saisonnières ou lors de pandémie [74]. Ils jouent ainsi un rôle majeur dans la diffusion du virus, rôle qui a pu être quantifié au sein des foyers familiaux [75].

Une estimation récente mondiale [76] retrouvait la grippe en cause dans 9.5% des hospitalisations pour pathologie respiratoire des moins de 18 ans (16,4% chez les 5-17 ans, et 4,8% chez les moins de 6 mois). Chez les moins de 5 ans, cela représentait 870 000 [IC95% : 610-1 237 000] hospitalisations par an. On notait un taux d'hospitalisation 3 fois plus élevé dans les pays en développement (150 *versus* 48 / 100 000), surtout en Asie du sud-est.

Une méta-analyse récente a été focalisée aux nourrissons de moins de 6 mois sur la période 2000-2014 [77]. Malgré les nombreux biais des études, l'analyse a conclu que, dans cette population spécifique, le taux de consultations ambulatoires variait de 2,3 à 35/100 personnes-années (2,8 à 5,9 aux USA), le taux d'hospitalisation de 9,3 à 91,2 / 10 000 aux USA (6,2-73 / 10 000 dans le monde), le taux d'hospitalisation en unité de soins intensifs de 0,2 à 3,2 / 10 000 aux USA (maximum 2,5-2,9 / 10 000 ailleurs), le taux de décès de 0,41 à 0,88 / 100 000.

Données épidémiologiques en France

Entre les saisons hivernales 2010-2011 et 2015-2016, le nombre de consultations attribuables à la grippe a varié entre 824 844 (2013-2014) et 3,5 millions (2012-2013). En moyenne, 34% des patients étaient âgés de moins de 15 ans (de 29 à 40%) [78]. En 2016-2017, la part des moins de 15 ans parmi les consultations pour syndrome grippal était de 30%, avec des taux cumulés de consultations de 5 451 / 100 000 chez les 0-4 ans, de 4 516 / 100 000 chez les 5-14 ans, *versus* 1 512 / 100 000 chez les 65 ans et plus [10] (Tableau 1).

La part des enfants âgés de moins de 5 ans parmi les hospitalisations suite à un passage aux urgences pour grippe est de 27% en moyenne depuis la saison 2011-2012, variant de 12% (2016-2017) à 33% (2015-2016). Elle est moins élevée chez les 5-14 ans, avec une moyenne de 8% sur cette période, variant de 3% (2016-2017) à 12% des hospitalisations pour grippe (2012-2013).

Parmi les cas graves de grippe admis en réanimation lors des saisons hivernales 2011-2012 à 2016-2017, la proportion des enfants de moins de 5 ans est de 6% en moyenne depuis la saison 2011-2012, variant de 3% (2016-2017) à 8% (2011-2012 et 2012-2013). Les enfants âgés de 5

à 14 ans représentent en moyenne 3% des cas, (1 à 4% en 2016-2017 et 2012-2013 respectivement). Par ailleurs, sur les 1 070 décès signalés parmi les cas graves de grippe admis en réanimation sur la même période, 3% étaient âgés de moins de 5 ans et 2% étaient âgés de 5 à 14 ans.

Au total, les données de surveillance confirment la sensibilité des enfants à la grippe et leur rôle dans la circulation du virus grippal. Le poids de la grippe en termes d'hospitalisation est probablement sous-estimé du fait des tableaux cliniques souvent atypiques chez l'enfant. Les nourrissons et ceux porteurs d'un facteur de risque sont plus à risque de formes graves et de décès.

Tableau 1 - Distribution par âge de la population, des consultations pour syndromes grippaux, des cas graves de grippe admis en réanimation et des décès parmi ces cas, saison 2016-17

Age	Population Française Source Insee	Consultations en médecine de ville Source Réseaux Sentinelles Semaines de recueil : 49/2016 à 06/2017	Hospitalisations Source Oscour Semaines de recueil : 49/2016 à 06/2017	Cas admis en réanimation Source SpF Semaines de recueil : 45/2016 à 15/2017
< 5 ans	6%	11%	12%	3%
5-14 ans	12%	19%	3%	2%
15-64 ans	63%	60%	17%	29%
65 ans et plus	19%	10%	69%	66%
Total (100%)	63,9M	1,9M	6307	1479

Données d'efficacité des antiviraux en pédiatrie

L'efficacité des antiviraux a été évaluée chez des enfants en bonne santé au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés [35, 79-80]. L'administration d'oseltamivir permet de réduire la durée des symptômes de :

- 29 heures (IC95% 12-47) en analyse en ITT ;
- de 2,8 jours chez les enfants de 1 à 3 ans traités dans les 24 heures après le début des symptômes ;
- de 1 jour (durée médiane) chez des enfants et des adolescents, quel que soit le début de traitement ;
- de 36 heures dans le cadre d'une grippe virologiquement confirmée.

Aucun effet sur la réduction de la durée des symptômes n'a été observé chez les enfants asthmatiques traités par oseltamivir.

Le risque d'otite moyenne aiguë était diminué en cas de grippe confirmée chez les enfants de 1-5 ans (différence de risque = - 0,14 [IC95% : -0,24 à -0,04]) et de 1-12 ans (différence de risque = - 0,09 [IC95% : -0,16 à -0,03] [79]. Le bénéfice du traitement de l'oseltamivir sur le risque d'otite moyenne aiguë n'a pas été montré par la revue Cochrane [35].

Le traitement par zanamivir permettait de diminuer la durée des symptômes de 1,08 (IC95% : 0,15-2,32] à 1,3 jour [35, 79].

Une méta-analyse sur l'efficacité de l'oseltamivir chez l'enfant a été présentée récemment par le groupe MUGAS (Multiparty Group for Advice on Science) à la conférence de l'ESWI (European Scientific Working group on Influenza) en septembre 2017 [81]. Le groupe MUGAS avait publié en

2015 une méta-analyse sur l'efficacité de l'oseltamivir chez l'adulte [82], étude décrite dans les avis et rapport du HSCP en 2015.

Cette méta-analyse qui a porté sur 5 essais (publiés ou non) montre en ITT chez les enfants ayant une grippe confirmée :

- une diminution significative de la durée des symptômes de 17,6 heures dans le groupe traité (IC95% 0,62-34,7), réduction plus importante chez les enfants non asthmatiques (29,9 heures ; IC95 5,8-53,9) ;
- une diminution de 34% du risque de développer une otite secondaire (RR = 0,66 ; IC95% 0,47-0,95).

Aucune diminution du nombre de pneumonies ou de bronchites, ni aucune réduction des hospitalisations n'a été observée chez les enfants traités par oseltamivir ou zanamivir [35].

Dans une étude portant sur des enfants de 0 à 17 ans hospitalisés en soins intensifs pour une grippe confirmée (période 2009-2012), le traitement par INA était significativement associé à une réduction de la mortalité avec un OR à 0,36 [IC95% : 0,16-0,83] en analyse multivariée. Une meilleure survie était associée à un traitement précoce inférieur à 48 heures [83].

Vis-à-vis de la grippe pandémique A/H1N1pdm2009, la réduction du risque de mortalité était non significative chez les enfants de moins de 16 ans (OR ajusté = 0,82, IC95% 0,58-1,17) [44].

En prophylaxie, l'administration de zanamivir a été associée à une réduction du risque de grippe de 4% chez des adolescents à risque (efficacité 83%, IC95% : 56-93) [37].

Données de tolérance chez les enfants

Le profil de sécurité d'emploi de l'oseltamivir dans la population pédiatrique est globalement similaire à celui décrit chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans cette population sont les vomissements. Des cas de convulsions et de délire ont été rapportés depuis la commercialisation de l'oseltamivir (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars), conduisant dans de très rares cas à une blessure volontaire ou au décès, tels que mentionnés dans le RCP. Ces événements ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de l'oseltamivir à ces événements est inconnue. Ces événements neuropsychiatriques ont en effet été également rapportés chez des patients grippés mais qui n'avaient pas été traités par oseltamivir, la grippe elle-même pouvant être associée à ce type de symptômes.

En 2017, la commission de transparence de l'HAS a évalué le service médical rendu de l'oseltamivir chez les moins d'un an [84]. Il a été jugé insuffisant, en raison de l'absence de données d'efficacité dans cette tranche d'âge spécifique, de données PK-PD limitées et d'un risque neurologique potentiel chez les plus petits.

Au total il paraît licite de proposer un traitement curatif par oseltamivir aux nourrissons et enfants présentant un facteur de risque (comparables à l'adulte) ou hospitalisés pour grippe. Pour les enfants de plus de 2 ans sans facteur de risque et n'ayant pas une forme grave, l'efficacité du traitement paraît modeste, sauf s'ils sont en contact avec un sujet à risque ou chez les nourrissons de moins de 6 mois. Les données chez les nourrissons de moins d'un an sont moins solides.

A noter que l'académie américaine de pédiatrie [85] considère que les enfants de moins de 2 ans sont particulièrement exposés au risque de complication ou d'hospitalisation en cas de grippe saisonnière, et qu'à ce titre ils doivent recevoir un traitement curatif, quels que soient leur âge, la sévérité de la maladie et la durée des symptômes, et sans confirmation microbiologique.

L'intérêt des INA en prophylaxie vis-à-vis de la grippe saisonnière n'a été évalué dans aucun essai ou étude clinique.

9 - Recommandations d'utilisation des INA dans les pays européens

Dans un enquête déclarative menée au cours de la saison 2014-2015 auprès de 31 Etats, l'ECDC rapporte que 21 Etats Membres sur les 30 répondants recommandent l'utilisation des INA chez les patients hospitalisés pour une forme grave de grippe, 19 pour les patients avec un syndrome grippal progressif, 16 pour les personnes ambulatoires à risque élevé de complications en raison de leur âge ou de comorbidités, 14 pour les adultes de 65 ans et plus, 11 en cas de grossesse, et 12 chez les résidents en long séjour ou en EHPAD [16].

L'ECDC rapporte que 6 Etats Membres recommandent l'utilisation en post-exposition chez les contacts adultes proches, non vaccinés, et à risque élevé de complication, et que 5 Etats Membres recommandent une telle utilisation chez les soignants non vaccinés. De plus, l'utilisation en prophylaxie chez les résidents en établissement de long séjour et dans les unités prenant en charge les immunodéprimés est recommandée pour le contrôle d'une épidémie, ainsi que chez les soignants quel que soit leur statut vaccinal [16].

Dans les collectivités de personnes âgées, l'utilisation des INA en traitement post-exposition ou en prophylaxie n'est pas systématique dans les pays européens lors de foyers de grippe. Cependant, cette recommandation est associée dans la plupart des cas avec la mise en œuvre de mesures de prévention d'hygiène.

Recommandations d'utilisation des INA chez les enfants

Au sein de l'Europe, les INA sont recommandés dans 5 pays en traitement curatif chez les enfants de moins de 5 ans présentant des facteurs de comorbidité [16]. Le rapport de l'ECDC préconise de prendre en considération le traitement par oseltamivir sur une base individuelle en cas d'épidémie saisonnière pour les sujets de moins de 18 ans, que le diagnostic soit clinique ou que la grippe soit confirmée. Chez les enfants à risque et chez les enfants hospitalisés, le traitement devrait être recommandé. Il n'y a pas d'âge inférieur limite.

Synthèse

Actuellement, deux INA sont autorisés en France dans le cadre d'une infection grippale :

- l'oseltamivir indiqué chez les adultes et les enfants, (y compris les nouveau-nés) dans le cas du traitement de la grippe et chez les personnes âgées de 1 an et plus en prévention de la grippe ;
- le zanamivir, indiqué chez les personnes de 5 ans et plus en traitement curatif et prévention de la grippe (la forme inhalée n'est plus commercialisée à la date de l'avis).

Leur efficacité : il n'y a pas d'étude nouvelle sur l'efficacité des INA vis-à-vis des virus de la grippe saisonnière par rapport aux avis antérieurs. Trois études prenant comme indicateur d'efficacité la mortalité lors de la grippe pandémique pendant la saison de 2009-2010 ont été publiées. L'ECDC a publié en 2017 une revue bibliographique relative au traitement et à la prophylaxie de la grippe saisonnière ou pandémique. Ces différentes publications ne remettent pas en cause la place de l'oseltamivir dans la stratégie de lutte contre la grippe saisonnière telle que définie en 2015.

Même si le niveau de preuve de l'efficacité des études disponibles est faible, il paraît suffisant pour justifier la prescription de l'oseltamivir chez des patients à risque élevé de complications ou lors de formes graves.

La résistance des virus : alors que l'ensemble des virus grippaux saisonniers sont naturellement résistants aux inhibiteurs de M2 (amantadine, rimantadine), il n'existe pas actuellement de signal laissant craindre l'émergence de souches résistantes vis-à-vis des INA. Si des résistances ont été décrites, principalement chez des enfants et des personnes immunodéprimées en fin de traitement par les INA, elles n'ont pas eu d'impact clinique et la diffusion de virus résistants à l'oseltamivir a rarement été décrite. Toutefois, le risque d'émergence d'une souche résistante ne peut être totalement exclu et justifie une vigilance internationale à cet égard, ainsi que la poursuite de la surveillance de la résistance des souches en France par le CNR.

La tolérance : après étude des données de pharmacovigilance internationales recueillies entre septembre 2012 et septembre 2015 (periodic safety update report - PSUR), le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a considéré qu'il n'y avait pas de nouveau signal en termes de sécurité d'emploi pour l'oseltamivir et que le rapport bénéfice-risque de cette spécialité restait inchangé. De même, la consultation de la base nationale de pharmacovigilance de septembre 2015 à novembre 2017 n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité par rapport à ce qui est déjà mentionné dans le RCP du produit.

Il n'a été identifié aucune étude ou analyse remettant en cause les avis antérieurs du HCSP, lesquels étaient déjà restrictifs dans les recommandations d'utilisation des INA. Les études publiées depuis 2015, de même que le rapport de l'ECDC de 2017, confortent les recommandations du HCSP de **prescription précoce de l'oseltamivir chez des patients fragiles ou présentant des formes graves.**

Il en est de même pour les méta-analyses concernant l'utilisation de l'oseltamivir en prophylaxie post-exposition, telle que précisée précédemment par le HCSP.

En conséquence, le Haut Conseil de santé publique :

Rappelle l'importance du respect des mesures d'hygiène (mesures gouttelettes, cf. annexe 4), lors de la prise en charge d'un patient, quel que soit son statut vaccinal.

Souligne la place de la vaccination contre la grippe saisonnière chaque année chez les populations à risques (cf. calendrier vaccinal 2018).

Recommande l'utilisation de l'oseltamivir dans les situations suivantes, quel que soit le statut vaccinal du patient :

- **En curatif** aux personnes symptomatiques suivantes, quel que soit l'âge (compte tenu de l'extension d'AMM de l'oseltamivir aux enfants de moins de 1 an) :
 - personnes jugées à risque de complications ciblées par la vaccination, y compris les femmes enceintes ;
 - personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état clinique s'aggrave, même au-delà des 48h après le début des symptômes ;
 - personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.
- **En traitement préemptif**, c'est-à-dire à dose curative pendant 5 jours (annexe 5), chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, quel que soit l'âge, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.
- **En traitement prophylactique en post-exposition** :
 - 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 datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
 - en collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées.

Le traitement doit être initié **le plus précocement possible sans attendre la confirmation virologique du cas ou du contact étroit.**

Rappelle, en conformité avec l'avis du HCSP du 3 mars 2015, **qu'il n'y a pas lieu de prescrire** :

- un traitement antiviral curatif chez une personne symptomatique ne présentant aucun facteur de risque qui la rendrait éligible à la vaccination ;
- une prophylaxie post-exposition, en population générale et dans les collectivités, chez une personne ne présentant aucun facteur de risque ;
- une prophylaxie en pré-exposition.

Ces préconisations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

La Commission spécialisée des maladies transmissibles et maladies émergentes a tenu sa réunion le 16 mars 2018. 17 membres présents sur 18 membres qualifiés ont participé au vote. Aucun conflit d'intérêt soumis à déport ; 17 vote pour, 0 vote contre, 0 abstention.

Références bibliographiques

1. HCSP. Avis du 12 novembre 2015 relatif à la fiche de recommandations pour la prescription d'antiviraux en période d'épidémie de grippe saisonnière
2. HCSP. 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
3. HCSP. Avis du 9 novembre 2012 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. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=297>
4. HCSP. Avis du 3 mars 2015 relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=482>
5. OMS. WHO Model List of Essential Medicines. 2017. 20th edition http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1
6. Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ*. 2017 Jul 12;358:j3266. doi: 10.1136/bmj.j3266
7. Kmietowicz Z. WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence. *BMJ*. 2017 Jun 12;357:j2841. doi: 10.1136/bmj.j2841
8. OMS. Grippe saisonnière. Aide-mémoire n°211. 2018 (janvier). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>
9. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(22):466-75. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/22/2017_22_1.html
10. Lina B, Boucher C, Osterhaus A, Monto AS, Schutten M, Whitley RJ, Nguyen-Van-Tam JS. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Mar;12(2):267-278. doi: 10.1111/irv.12534.
11. Okomo-Adhiambo M, Fry AM, Su S, Nguyen HT, Elal A A, Negron E, et al. , 2013–14 US Influenza Antiviral Working Group. Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses, United States, 2013-14. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):136-41. DOI: 10.3201/eid2101.141006
12. Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, et al. Characterization of a large cluster of influenza A(H1N1)pdm09 viruses cross-resistant to oseltamivir and peramivir during the 2013-2014 influenza season in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*.2015;59(5):2607-17. DOI: 10.1128/AAC.04836-14 PMID: 25691635
13. Hurt AC, Hardie K, Wilson NJ, Deng YM, Osbourn M, Leang SK, et al. Characteristics of a widespread community cluster of H275Y oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza in Australia. *J Infect Dis*. 2012;206(2):148-57. DOI: 10.1093/infdis/jis337. PMID: 22561367
14. Abed Y and Boivin G., A Review of Clinical Influenza A and B Infections with Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. *Open Forum Infect Dis*. 2017 May 18;4(3):ofx105. doi: 10.1093/ofid/ofx105
15. ECDC. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in Europe. Technical report. Stockholm 2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-europe.pdf>
16. Leitmeyer K, Buchholz U, Kramer M, Schenkel K, Stahlhut H, Köllstadt M, Haas W, Meyer C. Influenza vaccination in German health care workers: effects and findings after two rounds of a nationwide awareness campaign. *Vaccine*. 2006;24:7003-8.
17. Gil H, Bailly P, Meaux-Ruault N, Clement I, Floret N, Guiot A, Manteaux C, Talon D, Magy N, Dupond JL. La vaccination antigrippale du personnel hospitalier. Enquête de prévalence au CHU de Besançon, hiver 2003–2004. *Rev Med Interne*. 2006 Jan;27(1):5-9.

18. Trivalle C, Okenge E, Hamon B, Taillandier J, Falissard B. Factors that influence influenza vaccination among healthcare workers in a French geriatric hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:1278-80.
19. Müller D, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in 5 European countries: a population-based cross-sectional analysis of the seasons 02/03, 03/04 and 04/05. *Infection.* 2007;35:308-19
20. Gehanno JF, Rollin L. Influenza vaccination coverage among health professionals before and after the A(H1N1) influenza pandemic in France. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Jul;33(7):757-8
21. Martinello RA, Jones L, Topal JE. Correlation between healthcare workers' knowledge of influenza vaccine and vaccine receipt. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:845-7.
22. Weingarten S, Riedinger M, Bolton LB, Miles P, Ault M. Barriers to influenza vaccine acceptance, A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control.* 1989;17:202-7.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza vaccination coverage among health-care personnel—United States, 2012–13 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(38):781-6.
24. Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, Bouvet E, Pellissier G, Levy-Bruhl D, Abiteboul D. Couverture vaccinale des soignants travaillant dans les établissements de soins de France. Résultats de l'enquête nationale Vaxisoin, 2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2011;36-37:371-6.
25. Elias C, Fournier A, Vasiliu A, Beix N, Demillac R, Tillaut H, Guillois Y, Eyebe S, Mollo B, Crépey P. Seasonal influenza vaccination coverage and its determinants among nursing homes personnel in western France. *BMC Public Health.* 2017 Jul 7;17(1):634
26. Vaux S, Noel D, Fonteneau D, Guthmann JP et Lévy-Bruhl D. Influenza vaccination coverage of healthcare workers and residents and their determinants in nursing homes for elderly people in France: a cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2010 ; 10:159. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-159>
27. Higashiguchi M, Matsumoto T, Fujii T. A meta-analysis of laninamivir octanoate for treatment and prophylaxis of influenza. *Antivir Ther.* 2017 Sep 4
28. Wester A, Shetty AK. Peramivir injection in the treatment of acute influenza: a review of the literature. *Infect Drug Resist.* 2016 Aug 22;9:201-14.
29. Toyama Chem Co. Ltd. [Start of phase III clinical trial for anti-influenza drug, T-705]. http://www.toyama-chemical.co.jp/cgi-bin/ja_prtpreview/print.cgi/news/detail/091029.html
30. HAS, Avis de la commission de la transparence du 15/05/2017 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15861_TAMIFLU_PIC_EI_Avis2_CT15861.pdf
31. Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y, Shu Y, Gubareva LV, Cox NJ, Klimov AI. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis.* 2007 Jul 15;196(2):249-57.
32. Gubareva LV, Trujillo AA, Okomo-Adhiambo M, Mishin VP, Deyde VM, Sleeman K, Nguyen HT, Sheu TG, Garten RJ, Shaw MW, Fry AM, Klimov AI. Comprehensive assessment of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus drug susceptibility in vitro. *Antivir Ther.* 2010;15(8):1151-9.
33. HCSP. Avis du 25 septembre 2015 relatif à l'utilisation des mesures barrières en prévention des infections respiratoires aiguës et des infections respiratoires nosocomiales. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=521>
34. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014 Apr 9;348:g2545.
35. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014 Apr 9;348:g2547.
36. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One* 2013;8(4):e60348.

37. Oboho IK, Reed C, Gargiullo P et al. Benefit of Early Initiation of Influenza Antiviral Treatment to Pregnant Women Hospitalized With Laboratory-Confirmed Influenza. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214(4):507-15
38. Tita AT, Andrews WW. Influenza Vaccination and Antiviral Therapy in Pregnant Women. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214(4):505-6.
39. Coleman BL, Boggild AK, Drews SJ, Li Y, Low DE, McGeer AJ. Respiratory illnesses in Canadian health care workers: a pilot study of influenza vaccine and oseltamivir prophylaxis during the 2007/2008 influenza season. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011 Nov;5(6):404-8.
40. Anekthananon T, Pukrittayakamee S, Ratanasuwan W et al. Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in Thai health workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Mar;68(3):697-707
41. Samra T, Pawar M. Health care personnel and risk of H1N1-chemoprophylaxis with oseltamivir. *Indian J Pharmacol.* 2012 Nov-Dec;44(6):754-8.
42. Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. *PLoS One.* 2014 Dec 9;9(12):e113633.
43. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2014 May;2(5):395-404
44. Wolkewitz M, Schumacher M. Neuraminidase Inhibitors and Hospital Mortality in British Patients with H1N1 Influenza A: A Re-Analysis of Observational Data. *PLoS One.* 2016 Sep 1;11(9):e0160430.
45. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016 May;10(3):192-204
46. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Muthuri SG, Al Masri M, Andrews N, Bantar C, Dubnov-Raz G, Gérardin P, Koay ESC, Loh TP, Memish Z, Miller E, Oliva ME, Rath BA, Schweiger B, Tang JW, Tran D, Vidmar T, Waight PA, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of Outpatient Neuraminidase Inhibitor Treatment in Patients Infected With Influenza A(H1N1)pdm09 at High Risk of Hospitalization: An Individual Participant Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2017 May 15;64(10):1328-1334.
47. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016 May;20(42):1-242
48. Boikos C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009–15. *J. Antimicrob Chemother* 2017 ;72 :1556-73
49. Mosby LG1, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jul; 205(1):10-8
50. Ling LM, Chow AL, Lye DC et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:963–969. DOI: 10.1086/651083.
51. Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med.* 2009; 361:2507–17. doi: 10.1056/NEJMoa0906612
52. Li IW, Hung IF, To KK et al. The natural viral load profile of patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest* 2010; 137:759–768
53. Lee VJ, Yap J, Cook AR et al. Oseltamivir Ring Prophylaxis for Containment of 2009 H1N1 Influenza Outbreaks. *N Engl J Med* 2010; 362: 2166-2174
54. Komiya N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Yasui Y, et al. Household transmission of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in Osaka, Japan in May 2009. *J Infect.* 2010; 61:284–288.

55. Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis and outbreak control : a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrobiol Chemother* 2017;72:2990-3007
56. ECDC scientific advice. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza. Review of recent reviews and meta-analyses. ECDC 2017: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-neuraminidase-inhibitors-prevention-and-treatment-influenza-review> (consulté le 15/01/18)
57. Ross AM, Kai J, Salter R, Ross J, Fleming DM. Presentation with influenza-like illness in general practice: implications for use of neuraminidase inhibitors. *Commun Dis Public Health*. 2000 Dec;3(4):256-60.
58. Gaillat J1, Pecking M, El Sawi A, Grandmottet G, Schlemmer C, Barbaza MO, Carrat F. Neuraminidase inhibitors in the general practice management of influenza: who prescribe them, when and with which results? *Med Mal Infect*. 2005 Sep;35(9):435-42.
59. Carrat F1, El Sawi A, Grandmottet G, Schlemmer C, Gaillat J. General practitioners' management of influenza with or without neuraminidase inhibitors. *Eur J Gen Pract*. 2007;13(3):157-9.
60. Barthe J, Noyelle C, Partouche H. French general practitioners' perceptions and use of neuraminidase inhibitors during the pandemic A(H1N1)2009 influenza. *Sante Publique*. 2011 Jul-Aug;23(4):305-15.
61. van den Dool C, Hak E, Bonten MJ, Wallinga JA. A model-based assessment of oseltamivir prophylaxis strategies to prevent influenza in nursing homes. *Emerg Infect Dis*. 2009 Oct;15(10):1547-55.
62. van der Sande MA, Meijer A, Sen-Kerplick F et al. Effectiveness of post-exposition prophylaxis with oseltamivir in nursing homes: a randomised controlled trial over four seasons. *Emerg Themes Epidemiol*. 2014 Sep 10;11:13.
63. Gaillat J, Denetière G, Raffin-Bru E, Valette M, Blanc MC. Summer influenza outbreak in a home for the elderly: application of preventive measures. *J Hosp Infect*. 2008 Nov;70(3):272-7.
64. Bowles et al., Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2002 ; 50 :608-616.
65. Shijubo N, Yamada G, Tokunoh T, Suzuki T, Abe S. Experience with oseltamivir in the control of nursing home influenza A outbreak. *Intern Med*. 2002; 41:366-370.
66. Monto AS, Rotthoff J, Teich E, Herlocher L, Trucson R, Yen HL, Elias S, Ohmit SE. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis*. 2004 ; 39 :459-464).
67. Gupta RK, Zhao H, Cooke M, Harling R, Regan M, Bailey L, Nguyen-Van-Tam JS. Public health responses to influenza in care homes: a questionnaire-based study of local Health Protection Units. *J Public Health (Oxf)*. 2007 Mar;29(1):88-90.
68. Millershi & Cummins. Oseltamivir in influenza outbreaks in care homes : challenge and benefits of use in the real world. 2015 ; 90 :299-303.
69. van der Sande MA, Ruijs WL, Meijer A, Cools HJ, van der Plas SM. Use of oseltamivir in Dutch nursing homes during the 2004-2005 influenza season. *Vaccine*. 2006 Nov 10;24(44-46):6664-9. Epub 2006 Jun 6.
70. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2016, MMWR.
71. Fowlkes A, Steffens ATemte J et al. Incidence of medically attended influenza during pandemic and post-pandemic seasons through the Influenza Incidence Surveillance Project, 2009-13. *Lancet Respir Med*. 2015 Sep;3(9):709-718. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00278-7.
72. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med* 2006; 355(1):31-40. DOI: 10.1056/NEJMoa054869.
73. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The Effect of *Influenza* on Hospitalizations, Outpatient Visits, and Courses of Antibiotics in Children. *N Engl J Med* 2000; 342:225-231. DOI: 10.1056/NEJM200001273420401.

74. Lemaître M et Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 162. doi: 10.1186/1471-2334-10-162.
75. Viboud C, Boelle PY, Cauchemez S et al. Risk factors of influenza transmission in households *Br J Gen Pract*. 2004; 54 (506): 684-689.
76. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH et al. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *Plos One* 2016 ; 13(3) :e1001977. Pmid:27011229.
77. Fell DB, Johnson J, Mor Z et al. Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: a systematic review. *BMJ Open*. 2017; 7:e016526. doi:10.1136/bmjopen-2017-016526.
78. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine, saison 2015-2016. *Bull Épidémiol Hebd*. 2016; (32-33): 558-63. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/32-33/2016_32-33_1.html.
79. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4:CD002744. doi: 10.1002/14651858.CD002744.pub4.
80. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(8):887-94. doi: 10.1086/656408.
81. Monto AS. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. 6th ESWI Influenza Conference. 2017.
82. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1729-1737.
83. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics* 2013 ;132(6) :e1539-45. doi: 10.1542/peds.2013-2149.
84. HAS. Avis de la commission de transparence du 7 juin 2017 sur « Intérêt clinique insuffisant dans le traitement curatif de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de un an en période d'épidémie ordinaire de grippe ». https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2776117/fr/tamiflu-oseltamivir-antiviral-inhibiteur-de-la-neuraminidase.
85. Committee On Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017–2018. *Pediatrics*. 2017; 140(4) :e20172550. DOI: 10.1542/peds.2017-2550.

Annexe 1 : Mutations de la neuraminidase entraînant des réductions de sensibilité des virus aux INA

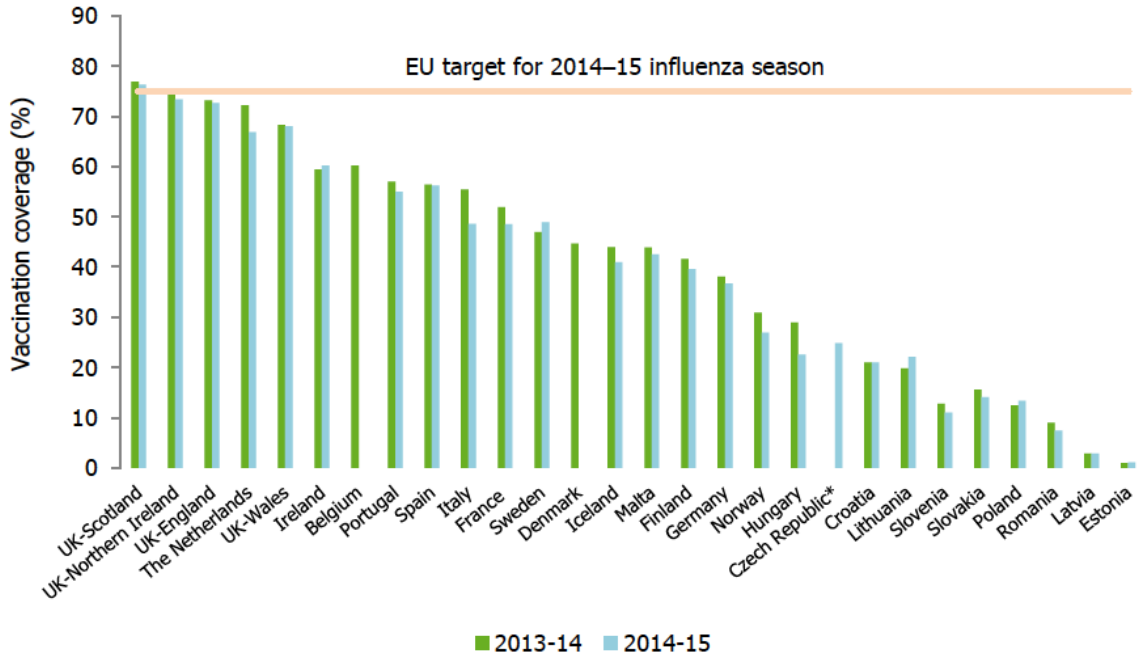
Type/sous-type	Mutation de la NA*	Sensibilité à l'oseltamivir §	Sensibilité au zanamivir §
H1N1pdm09	I222R	M	F
	I222K	M	F
	S246N	F	F
	H274Y	H	S
	Q313K+I427T	M	M
	E119D + H274Y (rg)	H	H
	E119G+ H274Y	H	H
H3N2	E119V	M/H	S
	E119I	H	M
	Q136K	S	M
	D151V/D	F	H
	R292K	H	M
	N294S	H	F/M
	E119V + Q136K Del245-248	H M	H S
B	R152K	H	H
	D198Y	M	M
	D198N	F	F
	D198E	M	F
	I222V/I	F	S
	I222T	F	S
	H274Y	F	S
	N294S	M	S
	R371K	H	M
	G402S	F	F

*: numérotation N2; mutations étudiées pour des isolats cliniques ou des virus produits par génétique inverse (rg).

§: sensibilité hautement (H > 50x), moyennement (M < 50x) ou faiblement (F < 10x) réduite; S, virus sensible.

Annexe 2 : Couverture vaccinale contre la grippe en Europe, saisons 2013-2014 et 2014-2015, chez les personnes âgées et celles avec une maladie chronique.

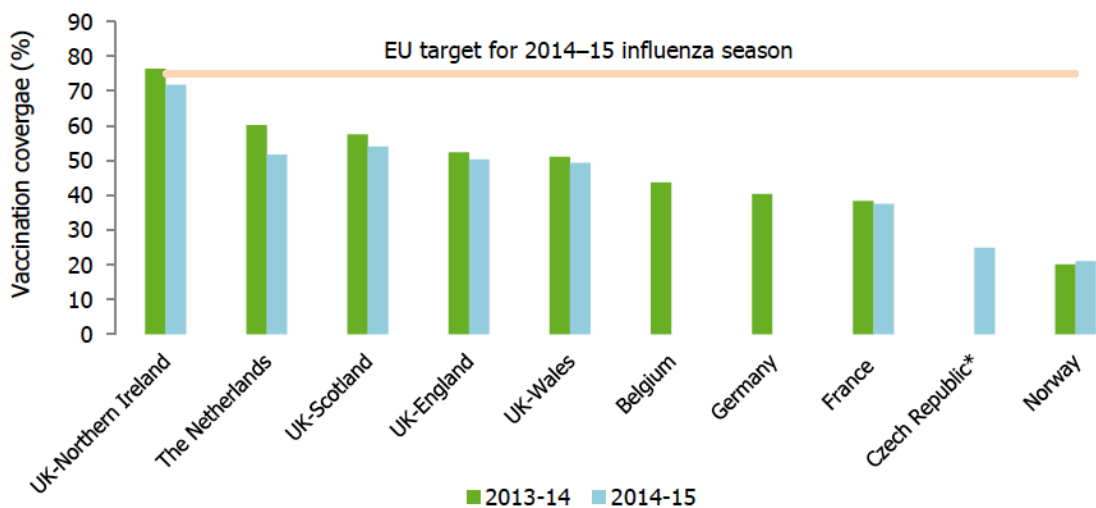
Figure 4. Seasonal influenza vaccination coverage rates in older age groups, 25 EU/EEA Member States, 2013–14 and 2014–15 influenza seasons



Source: National seasonal influenza vaccination survey, December 2015

* ≥65 years of age, with chronic medical condition

Figure 5. Seasonal influenza vaccination coverage rates among individuals with chronic medical conditions, seven EU/EEA Member States, 2013–14 and 2014–15 influenza seasons



Source: National seasonal influenza vaccination survey, December 2015

* ≥65 years of age, with chronic medical condition

Annexe 3 : Expérience tirée de l'utilisation des antiviraux dans la grippe A(H1N1)pdm09

En population générale		
Dominguez-Cherit G JAMA. 2009;302(17):1880-1887 (doi:10.1001/jama.2009.1536)	Mexique Etude observationnelle, 58 pts de réanimation 50 pts : VM pour SDRA ou hypoxémie réfractaire 44 pts : oseltamivir, 6 zanamivir	Traitement par INA associé à un pourcentage plus élevé de patients survivants : OR, 8,5 ; 95 % CI , 1,2 – 62,8 ; P = 0,04 (Exclusion des décès précoces < 72 h)
Morb Mortal Wkly Rep 2010 ; 58 : 1436-40	USA, NYC ; Etude rétrospective, 99 premiers cas hospitalisés, NYC, 24 pts (25%) USI, 7 VM, 4 (4%) décès 76 pts tt par oseltamivir,	Traitement précoce ≤ 2 j après le début des symptômes associé à une réduction significative de la durée médiane d'hospitalisation (2 j vs 3 j, P = 0,03)
Jain S N Engl J Med 2009;361:1935-44.	USA ; 272 premiers cas hospitalisés rapportés aux CDC par 24 états ; 67 (25%) pts admis USI INA : 200/268 pts (188 oseltamivir, 19 zanamivir)	Analyse multivariée : Traitement précoce ≤ 2 j après le début des symptômes : seul élément associé à une évolution favorable
Chien YS Journal of Infection 2010 ; 60 : 168e174	Taiwan ; Etude rétrospective 96 cas hospitalisés	Analyse multivariée : risque de défaillance respiratoire majoré si oseltamivir administré après 48 h : OR : 16,1 IC95% 1,9-14,3 ; P = 0,011
Zarychanski R CMAJ 2010 : 183 : 257-264	Manitoba ; Etude cas contrôle ; Délai médian de mise sous tt : -2 j (IQR 1-3) : pts ambulatoires -4 j (IQR 2-6) : pts hospitalisés -6 j (IQR 4-9) : pts USI Délai début symptômes / traitement -Facteur d'admission hôpital : OR 3,61, IC95% 1,79-7,28 -Facteur d'admission USI : OR 8,24, IC95%2,82-24,1	Analyse du délai de tt comme valeur continue : -Facteur de risque d'admission en réanimation : -OR 1,33, IC95% 0,79-7,50 par journée additionnelle
Farias JA Intensive Care Med 2010 : 36:1015-1022 doi: 10.1007/s00134-010-1853-1	Argentine ; Étude de cohorte prospective, 147 enfants admis en USI pour grippe ; 117 (84%) : Ventilation invasive et 22 (16%) V non Invasive	Traitement précoce < 24h Réduction mortalité 68% vs 86% ; P = 0,001 Réduction inotropes/vasopresseurs 62% vs 86% ; P < 0,001

	Mortalité : 39% (57/147)	
Etude InVS		Traitement différé > 48h Majoration risque : - hospitalisation en USI : OR 2,1 (1,5-2,9) - décès : OR 62 IC95% 5,2 (2,9-9,5)
Au cours de la grossesse		
Louie JK N Engl J Med 2010;362:27-35	USA, Californie Etude rétrospective 293 femmes hospitalisées ; 94 grossesses, 8 postpartum, 137 non prégnantes Grippe probable (RTPCR + grippe A sans sous type) et confirmée (RTPCR + A(H1N1)v) USI : 18 grossesses (19%), 4 post partum (50%), 41 non prégnantes (30%), VM : 13/91 grossesses, 3/8 post partum, 36/122 non prégnantes	Traitement différé > 48h : Majoration significative du risque d'admission en USI ou de décès (13/30 vs 3/30), RR 4,3 ; IC95% 1,4 à 13,7
Siston AM, JAMA 2010;303(15):1517-1525 (doi:10.1001/jama.2010.479)	USA ; Etude observationnelle 788 grossesses, 509 hospitalisées, 115 en USI, 77 VM Grippe probable (ILI, test positif grippe A et RTPCR - H1, H3) Grippe confirmée (RTPCR A(H1N1)v + ou culture +) INA : 589 (oseltamivir : 492)	Traitement différée > 4 jours vs < 2 j : -Augmentation du taux d'admission en réanimation : 56,9% vs 9,4%, RR 6,0 ; IC 95% 3,5-10,6, -Augmentation du taux de VM 56% vs 5%, RR 12,3 ; IC95% 5,4 – 27,7, -Mortalité supérieure : 27% vs 0,5% : RR 53,5; IC 95%, 7,3 - 391,7)
Creanga AA Obst Gynecol 2010;115:717-26	USA, NYC; Hospitalisation en USI : -7/100000 grossesses -1,7/100000 femmes non enceintes	Traitement précoce < 24h : Réduction admission en USI P = 0,033
Chez l'immunodéprimé		
Kumar D Lancet Infect Dis 2010;10:521-6	USA, multicentrique (26 centres), enfants transplantés organe solide, hospitalisés pour grippe (237 cas, 154 adultes, 83 enfants)	Traitement précoce < 48h : Réduction de l'admission en USI (8% vs 22.4%, P=0.007).

	Pneumonie chez 73 (32%), 37 (16%) admissions en USI, 10 (4%) décès. Traitement antiviral chez 223 (94%) patients (monothérapie initiale par oseltamivir).	
Etudes sur l'excrétion virale		
Ling LM, 2010; 50:963-969 DOI: 10.1086/651083	Singapour ; Etude observationnelle, 70 pts consécutifs hospitalisés et confinés	Traitement précoce ≤ 2 j : Réduction du pourcentage de patients positifs à J7 : 22% vs 53%, p = 0,01 Mais pas à J5 : 78% vs 88%, NS
Cao B New Engl J Med 2009;361:2507-17	Chine ; Etude observationnelle ; 426 pts en confinement ; Durée médiane du portage : 6 jours (1-17)	Traitement différé > 48 h : Facteur indépendant de portage prolongé au-delà de 5 j : OR 4,46 (IC95% : 2,58-7,72), P < 0,001
Li IW Chest 2010;137:759-768 https://doi.org/10.1378/chest.09-3072	Etude de cohorte rétrospective 145 pts consécutifs infectés par A(H1N1)2009 (RTPCR), Comparaison charges virales nasopharyngées chez les pts non traités vs traités par oseltamivir,	Traitement précoce ≤ 2 j : - CV significativement plus basse à J5 - Réduction supérieure de la CV - CV indétectable un jour plus tôt
Etudes de prophylaxie		
Lee VJ N Engl J Med 2010; 362: 2166-74	Singapour ; Prophylaxie post-exposition en environnement semi-clos (campements militaires) 1100 personnels	Réduction du taux global de reproduction : de 1,91 (IC95% 1,5-2,36) à 0,11 (IC95%, 0,05-0,20)
Komiya N J Infect 2010 ;61 :284-288	Osaka ; Prophylaxie post exposition familiale Oseltamivir (n : 232,) et zanamivir (n : 63)	Réduction du taux d'attaque secondaire de 26,1% à 0,6%, P < 0,001, RR 0,023 (IC95% - 0,005-0,100). Efficacité protectrice calculée : 98%

Annexe 4 : Mesures d'hygiène à respecter pour la prise en charge des patients.

- En milieu communautaire et en milieu familial (masques chirurgicaux et hygiène des mains) pour limiter le risque de transmission et de contamination en particulier des très jeunes enfants et des personnes présentant des comorbidités les exposant particulièrement à des formes de grippe grave.
- Dans la prise en charge des infections respiratoires aussi bien en cabinet de ville qu'en milieu hospitalier :
 - les précautions standard (appliquées à tous les patients), dont la stricte application des procédures d'hygiène des mains (par les professionnels et par les patients) qui est essentielle et doit reposer sur la friction hydro-alcoolique

ET

- les précautions complémentaires de type « gouttelettes », avec port d'un masque chirurgical par les patients (en consultation, dès son entrée à l'hôpital, au service des urgences, et lorsqu'il sort de sa chambre) et par les professionnels, quel que soit leur statut vaccinal, (en consultation, dès l'entrée dans le box des urgences ou de la chambre) et lunettes si risque de projection oculaire.

En cas d'hospitalisation, celle-ci se fera en chambre individuelle ou à défaut quand cela n'est pas possible en regroupant des patients grippés dans la même chambre (cohorting).

Pour les situations susceptibles de générer une exposition importante à des aérosols de particules potentiellement contaminantes (intubation/extubation, ventilation mécanique avec circuit expiratoire « ouvert », ventilation mécanique non invasive (VNI), aspiration endotrachéale, fibroscopie bronchique, kinésithérapie respiratoire, aérosolthérapie, prélèvement nasal ou nasopharyngé), le port d'un appareil de protection respiratoire (masque) FFP2 est recommandé pour le soignant, associé selon le risque d'exposition aux liquides biologiques au port de lunettes de protection, de surblouses à manches longues et de gants.

- L'importance de la gestion de l'environnement du patient et plus particulièrement le bionettoyage et l'aération fréquente des locaux, dans les établissements de santé comme dans les établissements médico-sociaux.

Annexe 5 : Inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : mode d'administration et posologies usuelles.

	Chez l'adulte		Chez l'enfant	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
Oseltamivir^a	Voie orale pendant 5 jours 75 mg x 2/jour	Voie orale pendant 10 jours 75 mg/jour	Voie orale pendant 5 jours <i>13 ans et plus</i> : 75 mg x 2/jour <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 Nourrissons de 0 à 12 mois: pendant 5 jours 3mg/kg x 2/j	Voie orale pendant 10 jours <i>13 ans et plus</i> : 75 mg x 1/jour <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
Zanamivir^b	Voie inhalée pendant 5 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/jour	Voie inhalée pendant 10 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour	Voie inhalée pendant 5 jours A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour	Voie inhalée pendant 10 jours A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour

a Les posologies indiquées pour l'oseltamivir sont celles pour des patients sans insuffisance rénale. Se référer au RCP pour connaître la posologie en cas d'insuffisance rénale.

b Zanamivir par voie inhalée (Relenza® 5mg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose) n'est plus commercialisé en France depuis le 31 juillet 2009

NB : Le traitement préemptif est administré à la posologie du traitement curatif, pendant cinq jours.

Annexe 6 : Saisine de la DGS



DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Paris, le 29 AOUT 2017

Sous-direction de la santé des populations
et de la prévention des maladies chroniques
Bureau SP1 : Santé des populations et politique vaccinale
Personne chargée du dossier
Sylvie Floreani
Mail : sylvie.floreani@sante.gouv.fr
Pégase : D-17-019385

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Président du Haut conseil
de santé publique (HCSP)

Objet : Saisine relative à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière

La prescription d'antiviraux (Oseltamivir) en période d'épidémie de grippe repose sur l'avis du HCSP du 12 novembre 2015, relatif à la fiche de recommandations pour la prescription d'antiviraux en période d'épidémie de grippe saisonnière ; cet avis, sous forme d'une fiche et d'un schéma de prescription, réalise une synthèse des avis antérieurs (5 mars 2012 ; 9 novembre 2012 et 3 mars 2015).

Compte tenu du retrait récent de l'Oseltamivir de la liste principale des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé, suivi de son inscription sur la liste complémentaire, et par conséquent d'une possible remise en question de son efficacité, je souhaite obtenir une nouvelle expertise relative aux points suivants :

- Données d'efficacité d'un traitement antiviral lors d'un épisode de grippe saisonnière,
- Indications de prescription du traitement antiviral en cas de grippe saisonnière (préventif, préemptif et curatif) tenant compte de l'ensemble des effets secondaires et des contre-indications,
- Conditions de prescription : durée de traitement et posologie.

Je vous remercie de produire cet avis d'ici le 30 novembre 2017.

Le Directeur Général de la Santé,


Professeur Benoît VALLET

Annexe 7.

Composition du groupe de travail

Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Santé publique France, Direction des maladies infectieuses
Thierry BLANCHON, membre du HCSP, CS MIME
Céline CAZORLA, membre du HCSP, vice-présidente de la CS MIME
Christian CHIDIAC, membre du HCSP, président de la CS MIME, pilote du groupe de travail
Emmanuel DEBOST, membre du HCSP, CS MIME
Jean François GEHANNO, membre du HCSP, CS MIME
Fabien LAGARDE, ANSM
Daniel LEVY-BRUHL, Santé publique France, Direction des maladies infectieuses
Philippe MINODIER, membre du HCSP, CS MIME
Elisabeth NICAND, membre du HCSP, CS MIME
Henri PARTOUCHE, membre du HCSP, CS MIME
Bruno POZZETTO, membre du HCSP, CS MIME
Sylvie VAN DER WERF, Institut Pasteur, Centre National de Référence Virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Invitée contributrice

Aurélie VITORES, ANSM.

Expert auditionné

Bruno LINA, Hospices civils Lyon, Centre National de Référence Virus des infections respiratoires (dont la grippe) (CNR Laboratoire Associé)

Secrétariat général du HCSP

Annette COLONNIER

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes.....

Le 16 mars 2018

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr