

Fiche C.5 - Stratégie et modalités d'utilisation des antiviraux

Cette fiche concerne la pandémie grippale en cours à virus A (H1N1)v. Elle nécessite des travaux permanents. Elle est actualisée au fur et à mesure de leurs évolutions

1. Les médicaments antiviraux

Les médicaments antiviraux sont utilisés pour la prévention et le traitement précoce de la grippe. Administrés le plus tôt possible après le contact avec un sujet grippé ou une source d'infection (prophylaxie post-exposition) ou l'apparition des premiers symptômes de la grippe (traitement curatif), ils peuvent prévenir la maladie dans le premier cas ou atténuer ses symptômes, réduire sa durée et potentiellement les risques de complication dans le second cas. Les antiviraux agissent en réduisant la capacité du virus à se multiplier.

A l'heure actuelle, il existe deux familles d'antiviraux spécifiques pour la prévention et le traitement de la grippe :

1.1. Les inhibiteurs de la protéine virale M2

- Amantadine (AMM et seule molécule commercialisée en France sous le nom de Mantadix®)
- Rimantadine (AMM mais non commercialisé en France)

*Indications de l'amantadine*¹⁶

Utilisation préconisée lors de l'apparition d'un foyer grippal supposé ou prouvé à virus influenza A.

Administration

En traitement de la grippe épidémique, l'emploi de l'amantadine doit être envisagé dans les 24 à 48 heures d'apparition des premiers symptômes lorsqu'il existe une certitude ou une présomption d'activité d'un virus A dans une collectivité.

L'amantadine (comme la rimantadine) donne rapidement lieu à l'apparition de résistances, notamment lors de l'utilisation en curatif. De plus, une proportion importante des virus grippaux humains, ainsi que la majorité des virus A(H5N1) ayant circulé en 2004 et 2005 au Vietnam et en Thaïlande, sont apparus résistants à ces molécules. Aussi, malgré l'évolution génétique des virus A(H5N1), qui a conduit depuis à ce que la majorité des souches isolées soit sensible à ces antiviraux, il est considéré que ces antiviraux n'auraient que peu de chances d'être efficaces vis-à-vis d'un virus pandémique qui en dériverait, et ils restent à ce jour écartés des options thérapeutiques.

1.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

- Oseltamivir : Tamiflu® 30 mg, 45 mg et 75 mg gélule
ou Oseltamivir PG 30 mg comprimés sécables produits par la Pharmacie centrale des armées (PCA)
- Zanamivir : Relenza® 5mg/dose, poudre pour inhalation en récipient uni dose.

Rappel du mode d'action

Ces molécules sont actives sur les virus de grippe A et B et agissent en inhibant la neuraminidase des virus grippaux, une enzyme de surface nécessaire à leur diffusion.

L'oseltamivir, administré *per os*, inhibe la réplication des virus grippaux et leur diffusion au sein de l'organisme, en agissant par voie systémique.

Le zanamivir, administré en inhalation endobuccale, exerce son action inhibitrice de la multiplication des virus grippaux au niveau topique, c'est-à-dire des voies respiratoires. Des études pharmacocinétiques indiquent que seulement 10 à 20% de la dose de zanamivir inhalée sont absorbés par voie générale ; il n'agit donc pas ou peu au niveau systémique.

¹⁶ L'indication principale de cette molécule est le traitement de la maladie de Parkinson.

Résumé des caractéristiques principales (voir tableaux 1 et 2)

Indications :

- Tamiflu® : traitement curatif et en prophylaxie de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 1 an,

Dans le contexte d'une pandémie grippale, les recommandations actuelles pour le traitement antiviral curatif par oseltamivir des nourrissons de moins d'un an sont :

- Pour les 0-5 mois ⇒ 2 à 3 mg /kg deux fois par jour pendant cinq jours

Recommandations du 08/05/2009 de l'Agence européenne du médicament

- Pour les 6-11 mois ⇒ 3 mg /kg deux fois par jour pendant cinq jours

En cours de validation dans l'AMM par l'Agence européenne du médicament

Les recommandations sur la préparation extemporanée d'une solution buvable de Tamiflu® sont disponibles sur le site de l'Afssaps¹⁷.

- Relenza® : traitement curatif et en prophylaxie de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 5 ans.

Posologie (voir tableau 1) :

Le traitement curatif (et prophylactique post-exposition) doit être débuté le plus vite, si possible dans les 12 heures et au plus tard dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes ou après le contact. Chez l'enfant, le zanamivir doit être débuté dans les 36 heures après l'apparition des premiers symptômes.

Les sujets ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu® en ouvrant les gélules et en versant leur contenu dans une petite quantité d'aliment sucré (une cuillère à café maximum) comme par exemple : du chocolat liquide sucré ou édulcoré, du miel (uniquement pour les enfants âgés de deux ans et plus), du sucre en morceau ou du sucre brun dissous dans de l'eau, du coulis pour dessert, du lait concentré sucré, de la compote de pomme ou du yaourt, afin de masquer le goût amer. La préparation doit être mélangée, administrée au patient dans sa totalité et être immédiatement avalée.

Présentations disponibles (voir tableau 2) :

- Tamiflu® : gélule à 75 mg chez les adultes et les enfants de plus de 40 kg ;
- Tamiflu® : gélule à 30 et 45 mg à usage pédiatrique pour les enfants de plus de 1 an. La posologie est adaptée au poids corporel de l'enfant ;
- Tamiflu® : poudre pour suspension buvable à 12 mg/ml permettant d'adapter la posologie au poids de l'enfant. (si disponible)
- Relenza® : poudre (5 mg/dose) pour inhalation orale à l'aide d'un système d'inhalation (Diskhaler).

Et pour un usage exclusif en période de pandémie grippale :

- Oseltamivir PG 30 mg comprimés sécables réservé prioritairement à un usage pédiatrique permettant d'adapter la posologie au poids de l'enfant (soit 30 mg ; 45 mg et 60 mg) **disponible en période de pandémie grippale ;**
- Oseltamivir PG 75 mg comprimés réservé à l'adulte **disponible en période de pandémie grippale.** Cette formulation est en cours de développement par la Pharmacie centrale des armées.

Effets indésirables (cf. la notice ; le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) sur les sites

<http://afssaps.sante.fr> ou <http://www.emea.europa.eu>) (voir tableau 2)

- Tamiflu® : troubles gastro-intestinaux (traitement à prendre de préférence au cours du repas), pour les troubles les plus fréquents. Rares réactions cutanées, réactions d'hypersensibilité, manifestations hépatobiliaires dont hépatites fulminantes et/ou insuffisances hépatiques, troubles neuropsychiatriques.
- Relenza® : réactions cutanées, réactions d'hypersensibilité, bronchospasmes, dyspnée, sensation d'oppression ou de constriction au niveau de la gorge, troubles neuropsychiatriques.

Les phénomènes de résistance sont inéluctables. Leur délai d'apparition serait probablement plus rapide en cas de mauvaise utilisation de ces produits (prescription inappropriée, mauvaise observance, mésusage...). D'autre part,

¹⁷ <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Recommandations-sur-l-utilisation-de-Tamiflu-R-oseltamivir-chez-les-nourrissons-de-moins-de-1-an>

en cas de mise en évidence d'une efficacité moindre des INA sur la souche pandémique, l'utilisation de doses plus élevées ou d'un traitement prolongé ou l'association oseltamivir /-zanamivir pourrait s'avérer nécessaire pour la prise en charge des malades.

Précaution d'emploi : L'utilisation du Tamiflu® n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère.

2. Stratégies d'utilisation des antiviraux

Ces stratégies peuvent évoluer selon les données épidémiologiques de pathogénicité de la souche ou d'émergence de résistance aux antiviraux. Les modalités d'utilisation des antiviraux pour les enfants de moins d'un an, seront définies dans une analyse bénéfice/risque notamment en fonction des caractéristiques épidémiologiques du virus.

Le traitement curatif et la prophylaxie post-exposition doivent être mis en œuvre le plus tôt possible dans les 12 heures et au plus tard dans les 48 heures après le début des signes ou le contact exposant.

2.1. Traitements curatifs (cf. tableau 1)

Il est rappelé que la prescription d'un traitement antiviral à tous les patients suspects de grippe n'est pas systématique.

A ce jour, la mise sous traitement antiviral curatif est recommandée aux sujets présentant :

- un syndrome grippal caractérisé à début brutal si la forme clinique est jugée sévère par le médecin ;
OU
- des facteurs de risque particuliers¹⁸ en cas de suspicion de grippe ;
OU
- une forme clinique grave d'emblée ou compliquée.

Le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (CSHPF) dans son avis du 16 février 2004, recommande que :

- l'oseltamivir soit utilisé préférentiellement au zanamivir en curatif (sauf données nouvelles concernant la résistance du virus à l'un de ces deux antiviraux) ;
- le zanamivir, compte tenu de son mode d'administration, soit utilisé par des personnes n'ayant pas de difficultés de compréhension et pour lesquelles on peut garantir une certaine observance au traitement. De plus, l'inhalation peut être difficile chez des personnes présentant des symptômes respiratoires même lorsqu'elles comprennent bien les conditions d'utilisation du produit.

Du fait du signalement de bronchospasmes et de détériorations parfois aiguës de la fonction respiratoire, l'oseltamivir devra être préféré au zanamivir chez les patients asthmatiques ou atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

2.2. Traitements en prophylaxie (cf. tableau 1)

▪ En population générale

Il est rappelé que la prescription systématique d'un traitement antiviral à visée prophylactique n'est pas recommandée.

La prescription d'un traitement antiviral à visée prophylactique aux contacts étroits des cas suspects de grippe est recommandée dans les situations suivantes :

- sujets contacts présentant des facteurs de risque particuliers³ ;
- contextes particuliers : personnes vivant sous le même toit qu'une personne présentant les facteurs de risque cités *supra*.

¹⁸ Cf. Chapitre 5 « Populations à risque de complications lors d'infections par des virus grippaux » de la fiche D3.

▪ **Les professionnels de santé**

Les professionnels de santé relèvent des mêmes recommandations citées *supra*. Ils seront invités à user, sauf contre indication documentée, du Relenza® pour les raisons suivantes :

- son maniement nécessite une bonne compréhension des modalités d'utilisation ;
- il possède une activité essentiellement sur le tractus broncho pulmonaire et non systémique.

3. Modalités de surveillance et de pharmacovigilance

3.1. La pharmacovigilance

En complément de la déclaration obligatoire des effets indésirables graves ou inattendus par les professionnels de santé, s'ajoutera un suivi national assuré par les centres régionaux de pharmacovigilance désignés.

3.2. Suivi de la sensibilité

La sensibilité in vitro du virus A(H1N1)v aux antiviraux sera suivie par les deux centres nationaux de référence des virus influenza.

Tableau 1 : Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase : indications, mode d'administration et posologies usuelles

	Chez l'adulte		Chez l'enfant	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
Oseltamivir	<i>Voie orale</i> 75 mg x 2/jour pendant 5 jours	<i>Voie orale</i> 75 mg/jour pendant 10 jours	<i>Voie orale</i> 13 ans et plus 75 mg x 2/jour pendant 5 jours <i>1-12 ans :</i> ≤ 15 kg: 30 mg x 2/j >15-23 kg: 45 mg x 2/j > 23-40 kg: 60 mg x 2/j > 40 kg: 75 mg x 2/j pendant 5 jours <i>6-11 mois* :</i> 3 mg /kg x 2/jour pendant 5 jours ¹⁹ <i>0-5 mois :</i> 2 à 3 mg /kg x 2/jour pendant 5 jours ²⁰	<i>Voie orale</i> 13 ans et plus 75 mg x 1/jour pendant 10 jours <i>1-12 ans :</i> ≤ 15 kg: 30 mg x 1/j >15-23 kg: 45 mg x 1/j >23-40 kg: 60 mg x 1/j > 40 kg: 75 mg x 1/j pendant 10 jours
Zanamivir	<i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour pendant 5 jours	<i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour pendant 10 jours	<i>Voie inhalée</i> A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour pendant 5 jours	<i>Voie inhalée</i> A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour pendant 10 jours

*NB : Les recommandations sur la préparation extemporanée d'une solution buvable de Tamiflu® sont disponibles sur le site de l'Afssaps : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Recommandations-sur-l-utilisation-de-Tamiflu-R-oseltamivir-chez-les-nourrissons-de-moins-de-1-an>

¹⁹ En cours de validation dans l'AMM par l'Agence européenne du médicament.

²⁰ Recommandations du 08/05/2009 de l'Agence européenne du médicament.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase

NB : Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des deux spécialités ci-dessus mentionnées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de leur prescription, du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi. *Se référer à l'information en vigueur relative à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur les sites internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) : <http://afssaps.sante.fr> et de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : <http://www.emea.europa.eu>*

	Formes pharmaceutiques	Précautions d'emploi	Principaux effets indésirables rapportés après commercialisation
OSELTAMIVIR	<p>Tamiflu® (oseltamivir), gélule à 30, 45 et 75 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - boîte de 10 gélules - péremption 7 ans <p>Oseltamivir PG 30 mg, comprimés sécables (péremption en cours d'évaluation)</p> <p>Oseltamivir PG 75mg comprimés (en cours de développement)</p> <p>Disponible uniquement en période de pandémie grippale</p>	<p>Adaptation à la fonction rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de modification au-dessus de 30 mL/mn de clairance de la créatinine - doses divisées par 2 entre 10 et 30 mL/mn de clairance de la créatinine - non recommandé au-dessous de 10 mL/mn de clairance de la créatinine et chez les dialysés <p>Contre-indications : hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité</p>	<p>Troubles gastro-intestinaux (traitement à prendre au repas)</p> <p>Réactions cutanées</p> <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <p>Perturbation de la fonction hépatique</p> <p>Troubles neuropsychiatriques</p>
ZANAMIVIR	<p>Relenza® (zanamivir), poudre pour inhalation orale à 5mg/dose</p> <ul style="list-style-type: none"> - système Diskhaler - péremption 5 ans 	<p>Précautions : En cas de bronchospasme et/ou d'altération des fonctions respiratoires</p> <p>Contre-indications : hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité</p>	<p>Réactions cutanées</p> <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <p>Bronchospasmes, dyspnée, sensation d'oppression ou de constriction au niveau de la gorge</p> <p>Troubles neuropsychiatriques</p>

NB : L'oseltamivir et le zanamivir peuvent être utilisés durant la grossesse et pendant l'allaitement dans le contexte d'une pandémie grippale.