

L'Oseltamivir dans l'application du plan grippal lors de la pandémie de 2009-2010

Pierre Rouveure

▶ **To cite this version:**

Pierre Rouveure. L'Oseltamivir dans l'application du plan grippal lors de la pandémie de 2009-2010. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00648422

HAL Id: dumas-00648422

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00648422

Submitted on 5 Dec 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

THESE D'EXERCICE DE PHARMACIE

« L'OSELTAMIVIR DANS L'APPLICATION DU PLAN GRIPPAL LORS DE LA PANDEMIE DE 2009/2010 »

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

ROUVEURE Pierre Né le 12/07/1983

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE Le 08/11/2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Pr. DANEL Vincent (Professeur à l'UFR de pharmacie de Grenoble)

Membres :

Pr. TROUILLER Patrice (Directeur de thèse, pharmacien hospitalier, professeur associé à l'UFR de pharmacie de Grenoble) ;

Dr. CHAMPON Bernard (Pharmacien titulaire, professeur associé à l'UFR de pharmacie de Grenoble)

Dr. DELETRAZ-DELPORTE Martine (Maître de conférences universitaire)

*La faculté de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

Table des matières **2**

Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble 5 ..... **4**

Remerciements **7**

Liste des tableaux et figures **9**

Abréviations, acronymes, unités **11**

Glossaire **14**

Introduction **15**

1. La grippe et ses stratégies thérapeutiques **18**

1.1. La grippe : présentation clinique, histoire et stratégies thérapeutiques 18

1.1.1. La grippe 18

1.1.2. Les précédentes pandémies grippales et la pandémie de 2009/2010 25

1.1.3. Les stratégies thérapeutiques proposées pour la prise en charge d'une infection au virus de la grippe A (H1N1) 2009 35

1.2. Les antiviraux 40

1.2.1. Historique des antiviraux 40

1.2.2. L'oseltamivir (Tamiflu®) 42

2. Interêt de santé publique et problème de santé publique 47

2.1. La Notion de problème de santé publique 47

2.2. Définition de l'intérêt de santé publique du médicament 48

2.3. Evaluation de l'ISP 52

2.3.1. Evaluation de l'ISP attendu (ISPa) 52

2.3.2. Evaluation de l'ISP rendu (ISPr) 54

2.4. La réponse de l'oseltamivir 56

2.4.1. Intérêt de santé publique de Tamiflu® en traitement de la grippe 56

2.4.2. Intérêt de santé publique de Tamiflu® en prophylaxie post contact 57

2.4.3. Intérêt de santé publique de Tamiflu® en situation exceptionnelle 59

3. L’oseltamivir dans le plan grippal et ses limites 61
3.1. Définition du plan grippal 61
3.2. Principe du plan 64
3.2.1. 1ière partie du plan 64
3.2.2. 2ième partie du plan 69
3.2.3. 3ième partie du plan 70
3.3. Place de l’oseltamivir 70
3.3.1. Recensement des mesures et recommandations en rapport avec l’oseltamivir inscrites dans le plan national 70
3.3.2. Recensement de différentes actions en rapport avec les antiviraux et/ou le plan national menées lors de la pandémie grippal 73

4. Oseltamivir, études et limites 82
4.1. Les études cliniques 82
4.2. Les limites des études cliniques 89

5. Bilan de l’oseltamivir dans le plan grippal 94
5.1. Problèmes rencontrés et modifications apportées lors de la pandémie 94
5.1.1. Pour l’oseltamivir, lui-même 94
5.1.2. Dans la stratégie mise en place 99
5.2. Les autres méthodes de gestion de la pandémie 104

Discussion 107

Serment des apothicaires 115

Annexes 116

Références bibliographiques 133

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE 5

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- ***À partir du 1er mai***
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - ***À partir du 1er mai***
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ
GRENOBLE 1

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ
GRENOBLE 1

ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Scolarité Pharmacie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Vincent DANEL,

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,

Veuillez recevoir mes sincères et respectueux remerciements.

A Monsieur le Professeur Patrice TROUILLER,

Qui a suivi et encadré ce travail.

Vos disponibilités, vos conseils et votre patience m'ont aidé à mener à bien ce travail.

Veuillez accepter ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Qu'elle veuille accepter le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Bernard CHAMPON,

Vous m'avez fait le plaisir d'être présent dans mon jury,

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Virginie FILISETTI et Mademoiselle Audrey LEHMAN,

Pour m'avoir aidé dans mes recherches.

A ma famille,

A ma compagne Marjorie et ma fille Rose,

Vous êtes mon plus grand bonheur. Vivre à vos côtés est merveilleux.

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été présent et de m'avoir toujours soutenu.

A ma sœur,

Tu es un modèle pour moi.

A toute ma Belle Famille,

Cathy, Gilbert, Laetitia, Stéphane, Virginie, Laurent, Floriane et Julien,

Merci à vous tous de votre soutien.

A mes amis,

Pierrot, Simon, Jeff, Jojo, Nico, Jey, Mathéo, Sandy, Nelly, Chocho, Caro, Payou, Ju, Mat, Chop, Ben, Pascal, Matmat, David, Ben, Rémi et tant d'autres.

Merci à vous pour toutes ces soirées, rattrapages, cafés et parties de carte passés ensembles.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux :

Tableau I : Grandes pandémies du siècle dernier 26

Tableau II : Tableau des différentes phases de l'OMS face à une pandémie 27

Tableau III : Tableau de correspondance phases de l'OMS et situation du plan national français face à une pandémie 29

Tableau IV : Décès par Grippe A (H1N1) cumulés au niveau mondial pour 2009-10 31

Tableau V : La chronologie non exhaustive des découvertes des antiviraux 41

Tableau VI : Tableau des résultats de l'étude numéro 2 85

Tableau VII : Tableau des résultats de l'étude numéro 3 86

Tableau VIII : Tableau des différents coûts de la pandémie 100

Tableau IX : Tableau des stocks constitués à l'étranger (avant l'apparition du virus A/H1N1) 105

Figure :

Figure n°1 : L'hémagglutinine HA dans l'attachement du virus sur la cellule 21

Figure n°2 : Schéma du virus de la grippe 21

Figure n°3a et 3b : Origine des nouveaux sous-types A infectant l'homme 23

Figure n°4 : Epidémiologie des virus influenza A selon le schéma classique 24

Figure n°5 : Taux d'incidence hebdomadaire des consultations pour syndrome grippal (cas pour 100 000 habitants), France, semaine 46/2008 - semaine 15/2010 34

Figure n°6 : Evolution du nombre hebdomadaire de décès liés au virus A (H1N1) 2009 en France métropolitaine 35

Figure n°7 : Photo de graine de badiane 42

Figure n°8 : Dessin de la plante de badiane 42

Figure n°9 : Synthèse de l'oseltamivir à partir de l'acide shikimique 43

Figure n°10 : Formule chimique de l'oseltamivir 44

Figure n°11a et 11b : Mécanisme d'action de l'oseltamivir 44-45

Figure 12 : Photo d'une boîte de Tamiflu® 75 mg avec une plaquette de gélule 46

Figure n°13 : Les différentes évaluations du médicament de sa demande d'AMM à son évaluation post-inscription 49

Figure n°14 : Pyramide représentant la taille des populations de référence en fonction des différents types d'intérêt d'un médicament 51

Figure n°15 : Séquences de l'évaluation de l'Impact de Santé Publique 55

Figure n°16 : Logo du plan national 61

Figure n°17 : Exemple de graphique illustrant le décalage et l'étalement du piC 66

Figure n°18 : Organigramme de la hiérarchisation des acteurs de gestion de la pandémie 68

Figure n°19 : Chronologie des différentes actions de l'Etat français et de l'OMS face à la pandémie 75

Figure n°20 : Circuit des antiviraux issu des stocks d'Etat 79

ABRÉVIATIONS, ACRONYMES, UNITÉS

ACL : Access Control List

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARH : Agence Régionale d'Hospitalisation

ARN : Acide RiboNucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATC : Classification anatomique, thérapeutique et chimique

AZT : AZidoThymidine ou zidovudine

BMJ : British Medical Journal

CCSS : Consultation et Coordination Sanitaire et Sociale

CHMP : Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique

COB : Centre Opérationnel Beauvau

COD : Centre Opérationnel Départemental

CROGend : Centre de Renseignement et d'Opération de la Gendarmerie

COGIC : Centre Opérationnel de Gestion Interministérielle des Crises

DGS : Direction Générale de la Santé

DILGA : Délégué Interministériel à la Lutte contre la Grippe Aviaire

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (en anglais)

ECR : Essais Comparatifs Randomisés

EMEA : European Medicines Agency (en anglais)

EPRUS : Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires

FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

GROG : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

GSK : GlaxoSmithKline

HA : Hémagglutinine A, A pour activity

HAS : Haute Autorité de Santé

HSV : Herpes Simplex Virus

IC : Intervalle de Confiance

ImSP : Impact sur la Santé Publique

ImSS : Impact sur le Système de Soin

ImTh : Impact Théorique

ImO : Impact Observé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

ISP : Intérêt de Santé Publique

ISPEP : Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-inscription

JO : Journal Officiel

NA : Neuraminidase A, A pour activity

NMDA : Acide N-Méthyl-D-Aspartique

OIHP : Office International d'Hygiène Publique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PCA : Pharmacie Centrale des Armées

PCC : Poste de Commandement Communal

PEP : Prophylaxie Post-Exposition

PGR : Plan de gestion des risques

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RBSP : Réponse à un Besoin de Santé Publique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RR : Risque Relatif

RSI : Règlement Sanitaire International

SAMU : Service d'Aide Médical Urgente

SGDN : Secrétariat Général de la Défense Nationale

SIG : Service d'Information du Gouvernement

SMR : Service Médical Rendu

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

GLOSSAIRE

Antiviral : molécule perturbant le cycle de réplication d'un ou de nombreux virus.

Biais : démarche ou un procédé qui engendre des erreurs dans les résultats d'une étude.

Enzootique : qui a le caractère d'une maladie épidémique, qui n'atteint que les animaux d'une seule localité ou d'une seule exploitation, soit en permanence, soit à certaines époques.

Epidémie : propagation rapide d'une maladie infectieuse à un grand nombre de personnes.

Epizootique : qui a le caractère d'une maladie épidémique, qui atteint les animaux sur une région plus ou moins vaste.

Essai contrôlé randomisé : Etude au cours de laquelle l'affectation à un groupe d'intervention est effectuée par un tirage au sort (randomisation) ce qui permet d'assurer que les groupes d'intervention seront comparables pour tous les facteurs pronostiques connus et inconnus. Le maintien de la comparabilité des groupes est assuré par une procédure de simple ou double aveugle (contrôle).

Pandémie : épidémie qui s'étend à la quasi-totalité d'une population d'un ou plusieurs continents.

INTRODUCTION

Les épidémies ont frappé le monde à plusieurs reprises depuis le Ve siècle avant J-C. Les premiers moyens connus visant à protéger les populations de ces fléaux apparaissent au début du XIVème siècle dans la République de Venise. La prévention reposait sur une mise en quarantaine des navires lors de la pandémie de peste. (« *Pestis* » qui signifie « épidémie » en latin) [1].

Le début du XIXème siècle est marqué par des épidémies de choléra qui gagnent toute l'Europe. La réaction des autorités à ce problème de santé publique est internationale. La 1ère conférence sanitaire internationale est réunie en 1851 à Paris mais les premiers accords peinent à aboutir. Dans ce contexte, l'Office International d'Hygiène Publique (OIHP) est créée en 1907 afin de faciliter l'organisation des conférences sanitaires et la mise en place de convention internationale. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) remplace l'OIHP en 1948 et permet d'adopter lors de sa quatrième session, le 25 mai 1951, le Règlement Sanitaire International (RSI) qui remplace les conventions sanitaires antérieures établies. Ce règlement, à caractère obligatoire, est destiné à prévenir la propagation de certaines maladies infectieuses : la peste, le choléra, la fièvre jaune et la variole [2].

Une pandémie grippale est un événement rare mais récurrent. Dans un contexte de mondialisation et de risque accru de diffusion de maladies émergentes, les pandémies grippales sont une préoccupation partagée par les autorités politiques, sanitaires et économiques.

Des stratégies de prévention et de lutte sont mises en place pour réduire l'impact de ces pandémies. Les premières stratégies de prévention sont orientées autour de la

vaccination. Le premier vaccin existant contre la grippe est développé par le Dr Thomas Francis Jr pour le corps expéditionnaire américain durant la Seconde Guerre mondiale. La première campagne de vaccination anti-grippale apparaît en 1968 lors de la pandémie de la « grippe de Hong-Kong » [3]. Le premier antiviral traitant les infections grippales n'apparaîtra quant à lui qu'en 1976 avec l'amantadine [4].

En France, ces stratégies sont actuellement structurées et planifiées dans un plan national : « le plan national de prévention et de lutte « pandémie grippale » ».

L'utilisation des antiviraux est une des stratégies thérapeutiques employées dans le traitement de la grippe. On les retrouve dans le traitement curatif et préventif post-exposition de la grippe. De tous les antiviraux indiqués dans le traitement de la grippe, l'oseltamivir est le plus utilisé.

Dans une lutte contre les pandémies grippales, l'utilisation de l'oseltamivir prend une dimension supérieure, une dimension populationnelle. Les conséquences sur la gestion de ce médicament apparaissent à plusieurs niveaux : au niveau quantitatif (l'approvisionnement, le stockage, la fabrication…), au niveau des risques (les effets indésirables, les résistances, son utilisation…), au niveau de ses indications, de son efficacité et de son évaluation.

En 2009, une nouvelle pandémie de grippe frappe le monde. La France, à l'aide de ce plan national, met en place la gestion de cette pandémie.

L'opinion publique critique la gestion mise en place par l'Etat, tant par ses choix thérapeutiques et budgétaires que part son manque de communication.

En l'état actuel des connaissances et *a posteriori* de la pandémie grippale, la place de l'oseltamivir dans les stratégies thérapeutiques reste-t-elle dûment justifiée ? D'une

manière globale, peut-on douter de l'organisation des autorités compétentes dans la mise en application des stratégies thérapeutiques du plan national ?

Avant de répondre à ces deux problématiques, des pré-requis sur le virus et les antiviraux permettent d'introduire le sujet.

Dans une seconde partie, c'est la notion d'intérêt de santé publique de l'oseltamivir qui est illustrée.

La troisième partie donne une description du plan national de prévention et de lutte « pandémie grippale » en précisant la place de l'oseltamivir et les actions menées.

Une quatrième partie présente une analyse des études cliniques qui ont permis l'évaluation de ce médicament ainsi que leurs limites.

Enfin, une dernière partie expose les problèmes rencontrés lors de l'utilisation de l'oseltamivir pendant la pandémie.

1. La grippe et ses stratégies thérapeutiques

Les généralités présentées dans cette 1ère partie se rapportent au virus, la maladie, les pandémies grippales et les différentes stratégies thérapeutiques.

1.1. La grippe : présentation clinique, histoire et stratégies thérapeutiques

1.1.1. La grippe

La grippe est une maladie infectieuse et contagieuse due aux virus *Myxovirus influenzae A, B et C.* Elle évolue sous la forme de grandes pandémies qui sont indépendantes des saisons, entrecoupées de petites épidémies saisonnières localisées dont la gravité varie en fonction de l'épidémiologie.

1.1.1.1. Manifestations cliniques de la grippe

La grippe est une maladie hautement contagieuse qui se transmet via des microgouttelettes d'eau expulsées du corps du sujet infecté sous forme d'aérosols lors de la respiration, de l'éternuement, d'une toux ou d'un écoulement nasal.

La période d'incubation du virus de la grippe dure de 24 à 48 heures. Après cette première période, les premières manifestations physiques apparaissent. La contagion débute la veille de l'apparition des symptômes et dure environ 6 jours.

Les symptômes, qui traduisent la réaction immunitaire, sont : l'asthénie, la céphalée, la fièvre, les frissons, les douleurs musculaires et articulaires, les congestions nasales, la pharyngite et la toux.

La toux, la pharyngite et la congestion nasale induisent des complications. Elles provoquent une irritation de l'épithélium respiratoire. Les agents pathogènes peuvent profiter de la brèche ouverte par l'irritation pour pénétrer l'organisme.

Il ne faut pas confondre la grippe avec le syndrome grippal.

Le syndrome grippal est une maladie infectieuse fréquemment rencontrée en automne ou en hiver lorsque le temps devient plus froid et plus humide. Les étiologies d'un tel syndrome peuvent être causées par plus de 200 types de virus. Les symptômes sont moins forts que la grippe de saison. Le syndrome débute par une sensation de malaise, de fatigue, de frissons et d'une fièvre qui se réduit facilement avec la prise de paracétamol. La durée est en général de 4 à 5 jours pour la phase aiguë puis de 7 à 10 jours pour les symptômes associés : le rhume et la toux. Ce syndrome reste en général sans conséquences graves.

1.1.1.2. Les virus grippaux

- La particule virale

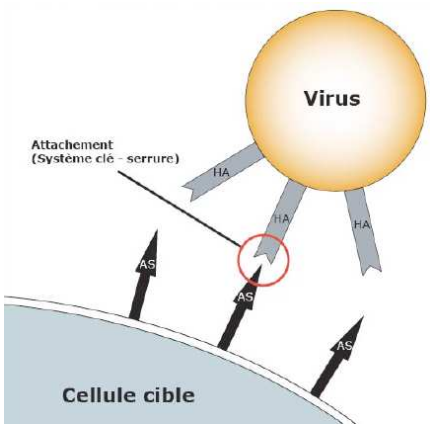
Le virus de la grippe appartient à la famille des *Orthomyxoviridae.* Ce sont des virus enveloppés et relativement fragiles. Ils sont à ARN simple brin de polarité négative. Ils ont une forme sphérique de 80 à 100 ηm de diamètre.

On retrouve trois types dans les virus de la grippe : les types *Influenzavirus* A, B et C. La première différence entre ces trois types concerne le matériel génétique : les virus A et B sont composées de 8 segments d'ARN tandis que le virus C n'en comporte que 7. Une seconde différence porte sur les protéines NP. Elles sont liées aux segments d'ARN pour former les nucléocapsides. Selon la nature des protéines NP du virus, celui-ci sera classé dans le type A, le type B ou le type C. La protéine NP fait partie des antigènes dits «internes ».

Il est important d'étudier la structure détaillée de l'enveloppe du virus ou *péplos*. L'enveloppe porte deux glycoprotéines virales qui sont appelées spicules: les hémagglutinine, en abrégé HA pour « H-activity »**,** et les spicules de neuraminidase**,** en abrégé NA pour « N activity »**.** Ces structures jouent un rôle dans la multiplication virale. Les différents types de neuraminidases et hémagglutinines, dits « antigènes de surface », permettent de déterminer, pour les virus de type A, les sous-types de virus. Exemple : Sous-type (H1N1) ou (H5N1).

L'hémagglutinine HA, représentant environ 40% des glycoprotéines de surface. Elle est composée de deux polypeptides HA1 et HA2 réunis entre-elles par un pont disulfure S-S. L'hémagglutinine permet l'attachement du virus sur l'acide sialique terminal des cellules de l'épithélium cilié de l'arbre respiratoire. Elle est très immunogène et induit la production d'anticorps dont certains peuvent être neutralisants. L'hémagglutinine favorise la fusion des membranes virales et cellulaires au cours de la phase de pénétration du virus. Les virus A ont 16 sous-types d'hémagglutinine (H1 à H16). Seuls les sous-types H1, H2 et H3 sont pathogènes chez l'homme. (Figure n°1)

Figure n°1 : L'hémagglutinine HA dans l'attachement du virus sur la cellule [5]

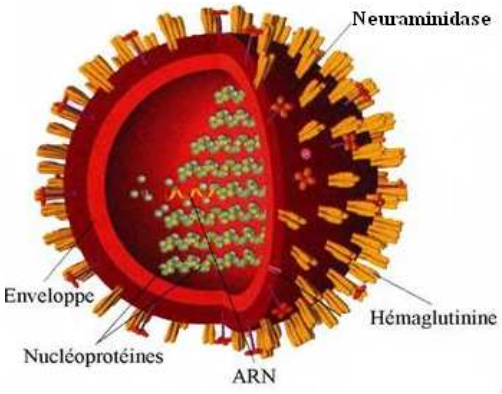


La neuraminidase NA (ou N-acetyl-neuraminyl-hydrolase), est une sialidase. Elle est présente à la surface de la particule virale. Elle permet la libération de virions néoformés en lysant les acides sialiques à la surface de la cellule, ce qui détache l'hémagglutinine et donc la particule virale. Les virus de type A ont 9 sous-types de neuraminidase (N1 à N9). Seuls les sous-types N1 et N2 sont pathogènes chez l'homme. (Figure n°2)

Le virus C se différencie des deux autres types car il ne possède qu'un seule spicule, jouant la double fonction assurée par les hémagglutinines et les neuraminidases des autres virus (A et B).

Les virus B et C n'ont aucun sous-types de décrits.

Figure n°2 : Schéma du virus de la grippe H1N1 [6]



L'hiver suivant une épidémie de grippe, la plupart des sujets ont développé des anticorps anti-HA ou anti-N. Cela crée dans la population humaine une barrière immunitaire vis-à-vis du virus de l'épidémie précédente.

- Variabilité des virus grippaux

La faculté d'adaptation des virus influenza, surtout du type A (le plus pathogène), permet aux virus de surmonter cette barrière immunitaire. L'apparition de nouveau virus influenza A, en Chine Centrale le plus souvent, apparaît suite à des modifications antigéniques.

Ces modifications par mutation comportent deux niveaux :

- des mutations radicales qui changent complètement la constitution antigénique de la NA ou de l'HA ;
- des modifications mineures.

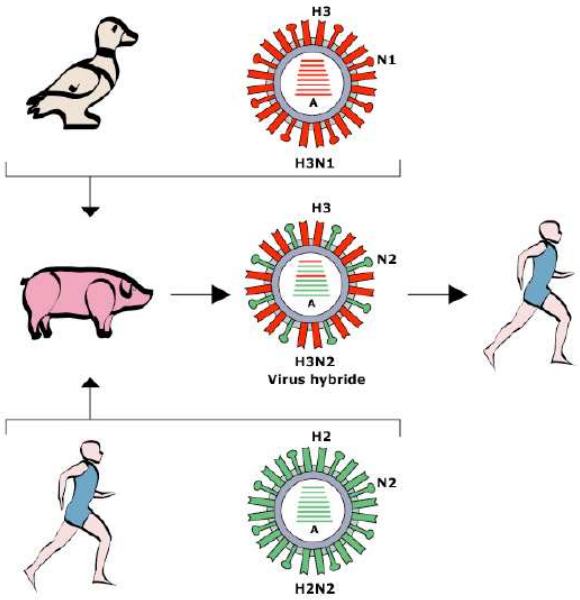
➢ Les modifications mineures, ou glissements antigéniques, sont favorisées par l'instabilité génétique de l'ARN et le caractère infidèle des ARN polymérases virales qui ne comportent pas de mécanisme de relecture ni de correction d'erreur. Cela induit un changement ponctuel de quelques bases nucléiques dans le gène correspondant à l'hémagglutinine ou/et le gène correspondant à la neuraminidase. Une immunité même partielle est conservée. Ces modifications concourent à la réapparition, chaque année, d'une nouvelle épidémie de grippe. Il est donc nécessaire d'adapter les vaccins antigrippaux tous les ans.

➢ Les modifications radicales sont appelées « cassure » ou « saut » antigénique. Ce sont des « réassortiments » génétiques, c'est à dire des échanges complets de gènes entiers. Ces échanges, portant sur les gènes de l'HA et/ou de la NA, se font avec des virus influenza A animaux (porcs, chevaux, canards). Les sauts aboutissent à l'apparition de nouveaux sous-types à l'intérieur du type A.

Les cassures antigéniques se créent par hybridation. C'est-à-dire lorsqu'un hôte intermédiaire est porteur de deux virus différents.

Le porc est un hôte intermédiaire. Il est le creuset où se font les réassortiments génétiques entre deux espèces. Il porte des récepteurs pour les virus *influenza* A aviaires et pour les virus *influenza* A humains.

Figure n°3a : Origine des nouveaux sous-types A infectant l'homme [7]



Ce sont ces modifications radicales qui sont à l'origine de pandémie car la barrière immunitaire n'est pas présente dans la population (Figure n°3 et n°4).

Figure n°3b : Origine des nouveaux sous-types A infectant l'homme [7]

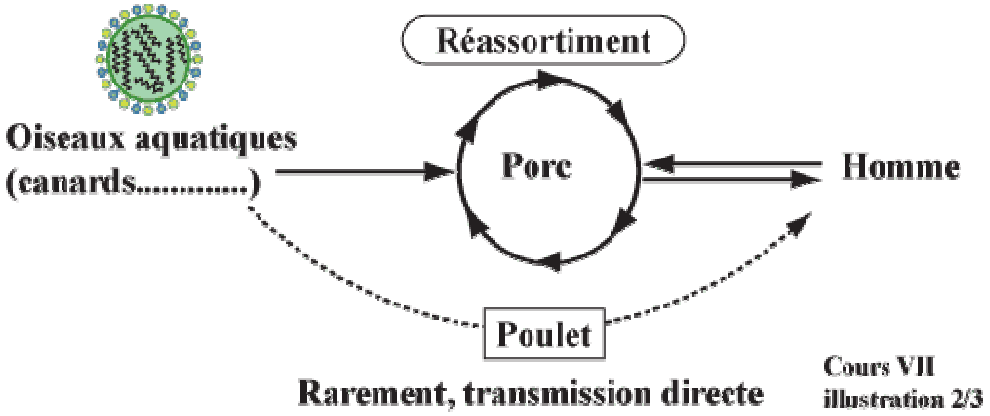
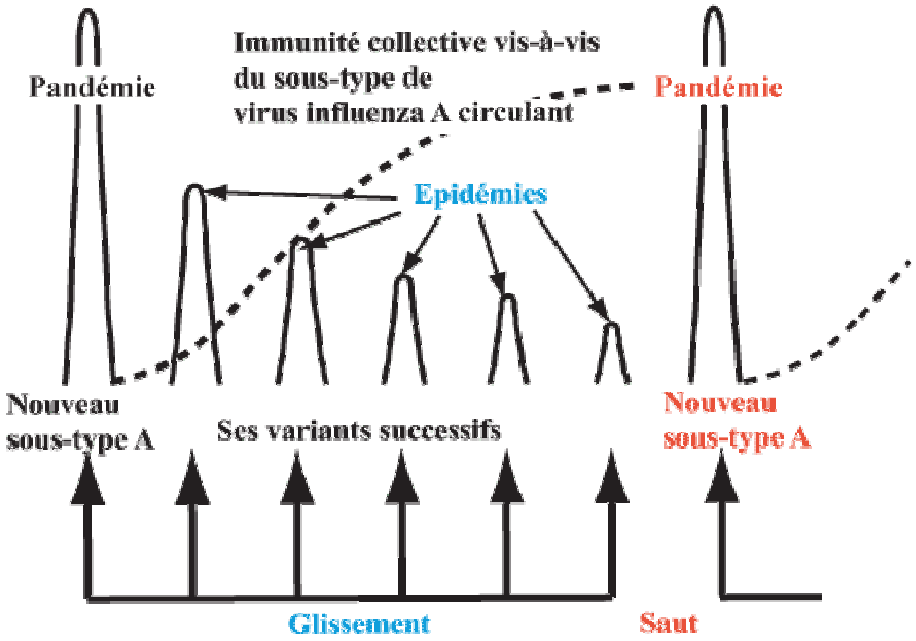


Figure n°4 : Epidémiologie des virus influenza A selon le schéma classique [7]



Ce schéma classique a été remis en cause depuis la réapparition de souches A H1N1 qui n'a pas éliminé les souches A H3N2, de sorte que chaque année cocirculent désormais tois souches : A H1N1, A H3N2 et B

1.1.2. Les précédentes pandémies grippales et la pandémie de 2009/2010

1.1.3.1. Les précédentes pandémies grippales

Une pandémie de grippe peut provoquer des dégâts considérables. Un historique des dernières pandémies de grippe permet d'illustrer l'impact que peut avoir une pandémie sur la population.

- Historique des pandémies humaines depuis le siècle dernier dans le monde

En un siècle quatre pandémies grippales ont été recensées (Tableau I) :

– L'épidémie de grippe dite "espagnole" (H1N1) (1918-1920) est la première pandémie grippale du XXe siècle. Elle a fait le tour de la planète entre mai 1918 et avril 1919. Elle est responsable d'environ 50 millions de morts. On compte plus de 600 000 décès aux Etats-Unis, 260 000 en France et 220 000 en Grande-Bretagne lors de la grande vague létale de l'automne 1918. La mortalité moyenne en Europe est près de 4%. 95% des personnes décédées avaient moins de 65 ans (médiane entre 20 et 40 ans). On estime que 50% de la population mondiale a présenté des signes cliniques. Ces chiffres sont à relativiser car les individus décédaient des complications pulmonaires dues à l'inexistence des antibiotiques, des mauvaises conditions d'hygiène et du fait de la concentration de la population. Ces chiffres ne concernent que l'Occident.

– « la grippe asiatique » (1957) provoquée par un virus A(H2N2) a fait 4 millions de morts dans le monde ;

– « la grippe de Hong-Kong » (1968) provoquée par un virus A(H3N2) est responsable de près de 1 million de morts dans le monde ;

– « la grippe Russe » (1977) provoquée par un virus A(H1N1), est responsable d'environ 700 000 morts.

Tableau I : Grandes pandémie du siècle dernier [8]

Pandémie	Date	Décès	Sous-type impliqué
Grippe espagnole	1918–1920	Plus de 50 millions	H1N1
Grippe asiatique	1957–1958	4 millions	H2N2
Grippe de Hong Kong	1968–1969	1 millions	H3N2
Grippe A (H1N1)	2009–2010	15 921 (14 fev. 2010)	H1N1

- Les caractéristiques des pandémies (Tableau II)

Afin de caractériser la situation d'une pandémie, différentes phases de risque croissant pour la santé publique ont été décrites par l'OMS.

Tableau II : Tableau des différentes phases de l'OMS face à une pandémie [9]

NOUVELLES PHASES	BUTS PRIORITAIRES DE SANTE PUBLIQUE
Période interpandémique	
Phase 1. Aucun nouveau sous-type du virus grippal n'a été causé une infection chez l'homme peut être présent chez l'animal. Si c'est le cas, le risque d'infection ou de maladie chez l'homme est considéré comme faible.	Renforcer la préparation à une pandémie de grippe dépistée chez l'homme. Un sous-type de virus grippal ayant à l'échelle mondiale, régionale, nationale et locale.
Phase 2. Aucun nouveau sous-type de virus grippal n'a été dépisté chez l'homme. Cependant, un sous-type de virus grippal circulant chez l'animal expose à un risque **(a)** important de maladie chez l'homme.	Réduire au minimum le risque de transmission à l'homme ; détecter et rapporter rapidement une telle transmission si elle se produit.
Période d'alerte à la pandémie	
Phase 3. Infection(s) chez l'homme due(s) à un nouveau sous-type, mais pas de transmission interhumaine, ou tout au plus quelques rares cas de transmission à un contact proche **(b)**.	Veiller à ce que le nouveau sous-type viral soit rapidement caractérisé et à ce que les nouveaux cas soient rapidement dépistés et notifiés et des mesures prises.
Phase 4. Petit(s) groupe(s) de cas dans lesquels il y a une transmission interhumaine limitée, mais la propagation est très localisée, ce qui laisse à penser que le virus n'est pas adapté à l'homme **(b)**.	Contenir le nouveau virus à l'intérieur de foyers limités ou retarder sa propagation pour gagner du bien temps afin de mettre en oeuvre les mesures de préparation, notamment la mise au point d'un vaccin.
Phase 5. Groupe(s) de cas plus importants, mais transmission interhumaine toujours localisée, laissant à penser que le virus s'adapte de plus en plus à l'homme, mais n'est peut-être pas encore pleinement transmissible (risque important de pandémie).	S'efforcer au maximum d'endiguer ou de retarder la propagation, afin de peut-être éviter une pandémie et de gagner du temps pour mettre en oeuvre des mesures de lutte contre la pandémie.
Période de pandémie	
Phase 6. Pandémie : transmission accrue et durable dans la population générale **(b)**.	Réduire au minimum les effets de la pandémie.

(a) La distinction entre la ***phase 1*** et la ***phase 2*** est basée sur le risque d'infection ou de maladie chez l'homme résultant de la présence de souches circulant chez l'animal. Cette distinction est basée sur divers facteurs et sur leur importance relative compte tenu des connaissances scientifiques du moment. Il peut s'agir du pouvoir pathogène chez l'animal et chez l'homme, de la survenue de cas chez les animaux domestiques et d'élevage ou uniquement dans la faune sauvage, de la nature enzootique ou épizootique, géographiquement localisée ou largement répandue et/ou d'autres paramètres scientifiques.

(b) La distinction entre les ***phases 3, 4, 5*** et ***6*** est basée sur une évaluation du risque de pandémie. Divers facteurs et leur importance relative compte tenu des connaissances scientifiques du moment peuvent être pris en compte. Il peut s'agir de la vitesse de transmission, de la localisation et de l'extension géographiques du virus, de la gravité de la maladie, de la présence de gènes appartenant à des souches pathogènes pour l'homme (si elles sont dérivées d'une souche rencontrée chez l'animal) et/ou d'autres paramètres scientifiques.

Dans le plan national de prévention et de lutte pandémie grippale français, ce sont des « situations » qui sont décrites plutôt que des phases. (Tableau III)

Tableau III : Tableau de correspondance phases de l'OMS et situation du plan national français face à une pandémie [10]

Phases OMS		**Situations du plan français**
Période à transmission animale prédominante		
Phase 1	Pas de nouveau virus grippal animal circulant chez l'homme	**Situation 1** Pas de nouveau virus grippal animal circulant chez l'homme
Phase 2	Un virus animal, connu pour avoir provoqué des infections chez l'homme, a été identifié chez des animaux sauvages et domestiques	**Situation 2.** Epizootie à l'étranger – situation 2A Epizootie en France – situation 2B
Phase 3	Un virus grippal animal ou hybride animal-humain provoque des infections sporadiques ou de petits foyers chez des humains, sans transmission interhumaines	**Situation 3.** Cas humains isolés : à l'étranger– situation 3A en France – situation 3B
Période d'alerte pandémique (pré-pandémique)		
Phase 4	Transmission interhumaine efficace	**Situation 4.** Début de transmission interhumaine efficace : à l'étranger– situation 4A en France – situation 4B
Période pandémique		
Phase 5	Extension géographique de la transmission interhumaine d'un virus grippal animal ou hybride animal-humain	**Situation 5.** Extension géographique de la transmission interhumaine du virus : à l'étranger– situation 5A en France – situation 5B
Phase 6		**Situation 6.** Pandémie
Fin de vague et fin de pandémie		
Phases	- **Post-pic** (fin de vague pandémique) : décroissance du nombre des cas dans la plupart des Etats. Possibilité d'une nouvelle vague pandémique. - **Post pandémique** : le nombre de cas correspond à ceux d'une grippe saisonnière	**Situation 7** Fin de vague pandémique ou fin de pandémie.

Les phases de l'OMS et les « Situations » du plan national français ne sont pas superposables. La principale différence est que les « Situations » de 2 à 5 du plan national se subdivisent en fonction de l'évolution de la pandémie à l'étranger ou sur le territoire.

1.1.3.2. La pandémie de 2009/2010

- Chronologie de l'épidémie de grippe A(H1N1) dans le monde

– 24 avril 2009 : Alerte de l'OMS sur la survenue de cas humains de grippe A(H1N1)2009 au Mexique et aux Etats-Unis confirmés virologiquement. Le virus isolé est un virus émergent avec une transmission interhumaine identifiée susceptible d'être à l'origine d'une pandémie.

– 27 avril 2009 : Trois premiers cas sont diagnostiqués en Europe ;

– L'OMS relève successivement les niveaux d'alerte pandémique de phase 3 à phase 4 le 26 avril puis de la phase 4 à phase 5 le 27 avril ;

– 29 avril 2009 : Propagation du virus en Europe, après l'Espagne et la Grande-Bretagne, c'est au tour de l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse d'être touchées ;

– 30 avril 2009: Passage en France en situation 5A du plan pandémique français : extension géographique de la transmission interhumaine du virus à l'étranger ;

– 2 mai 2009 : Apparition du virus en Asie (Corée du Sud et Hong Kong) ;

– A partir du 8 mai 2009 : Le nombre de cas déclaré aux Etats-Unis et au Mexique est difficile à suivre car les autorités ont progressivement abandonné la surveillance individuelle au profit d'une surveillance de type grippe saisonnière ;

– 2 juin 2009 : Premier cas avéré sur le continent africain (Egypte).

– 11 juin 2009 : L'OMS décide le passage en phase 6. L'état de pandémie est déclaré.

La mise en alerte des systèmes de veille sanitaire dans de nombreux pays a permis de suivre la diffusion de l'épidémie et d'observer l'évolution rapide du nombre des cas et de pays touchés. Une circulation communautaire du virus est rapportée dans de nombreux pays.

Il est à noter que la grippe à virus A(H1N1), initialement appelée grippe porcine par l'OMS, a également été nommée, par différentes institutions internationales, grippe nord-américaine, grippe mexicaine ou grippe nouvelle avant que l'OMS ne recommande le nom de grippe pandémique A(H1N1)2009 [11].

Selon l'OMS, cette pandémie aurait coûté la vie à environ 18 000 personnes au 26 mars 2010. (Tableau IV)

Tableau IV : Décès par la Grippe A (H1N1) cumulés au niveau mondial : 14 août 2009 au 14 février 2010 [12]

14 aout 2009	09 sept. 2009	09 oct. 2009	10 nov. 2009	11 dec. 2009	11 jan. 2010	14 fev. 2010
2004	3555	4579	6508	10567	13837	15921

- La grippe A (H1N1) de 2009-2010 en France

❖ Le dernier bulletin de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Le dernier bulletin date du 20 avril 2010, il permet d'avoir une vision globale de la pandémie [12].

– En France métropolitaine, tous les indicateurs sont revenus aux valeurs de base observées hors saison hivernale et le virus de la grippe A (H1N1) 2009 est identifié de façon sporadique.

→ Moins de 1 % des prélèvements sont positifs en semaine 14 (du 5 au 11 avril 2010) pour la grippe A (H1N1) 2009.

→ Aucun cas grave de grippe A (H1N1) 2009 n'a été hospitalisé en semaine 15 (du 12 au 18 avril 2010). Au total, 1 334 cas graves ont été notifiés depuis le début de l'épidémie.

→ Aucun décès lié au virus A (H1N1) 2009 n'a été signalé depuis le dernier bulletin Au total, 312 décès ont été notifiés depuis le début de la pandémie.

– Au niveau des territoires français d'outre-mer, la pandémie est terminée.

– Au niveau international : l'activité grippale en Europe reste faible. Le virus pandémique est détecté de façon sporadique. Dans le reste du monde, la situation de la grippe pandémique reste globalement inchangée.

❖ Recensement des grippes cliniques

Dans les derniers chiffres fournis par le réseau Sentinelles de l'Inserm[1], l'incidence des consultations pour syndrome grippal est de 8 cas pour 100 000 habitants. Ce chiffre est stable par rapport à la semaine précédente (10/100 000, données consolidées au 20 avril 2010) et se situe en dessous du seuil épidémique (93/100 000) depuis plus de trois mois (Figure n°5). On en déduit que la pandémie de grippe A (H1N1) 2009 est finit sur le territoire Français au 20 avril 2010 [12].

❖ Recensement des décès liés au virus A (H1N1) 2009

Aucun décès n'a été signalé depuis le dernier bulletin du 20 avril 2010. (Figure n°6) Depuis le début de l'épidémie, 312 décès liés au virus A (H1N1) 2009 ont été signalés en France métropolitaine.

[1] Le réseau Sentinelles est un système de surveillance nationale qui permet, depuis novembre 1984, le recueil, l'analyse et la redistribution en temps réel de données épidémiologiques issues de l'activité des médecins généralistes libéraux. Il s'intègre au dispositif mis en place par l'InVS. Cette surveillance hebdomadaire concerne les pathologies transmissibles fréquentes en médecine de ville. Les données recueillies concernent aussi l'asthme, les tentatives de suicide et le recours à l'hospitalisation.

Figure n°5: Taux d'incidence hebdomadaire des consultations pour syndrome grippal (cas pour 100 000 habitants), France, semaine 46/2008 - semaine 15/2010 [11]

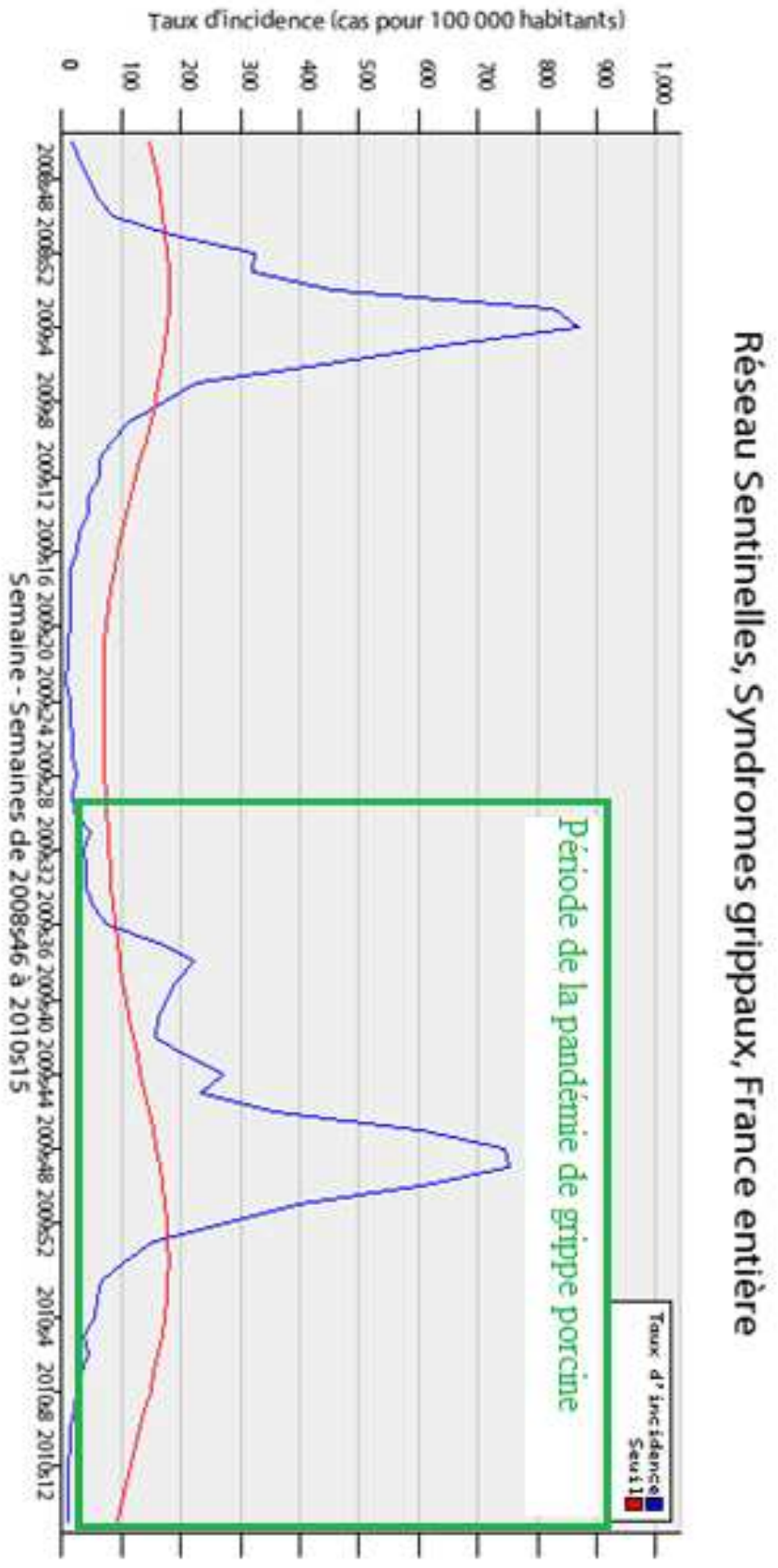
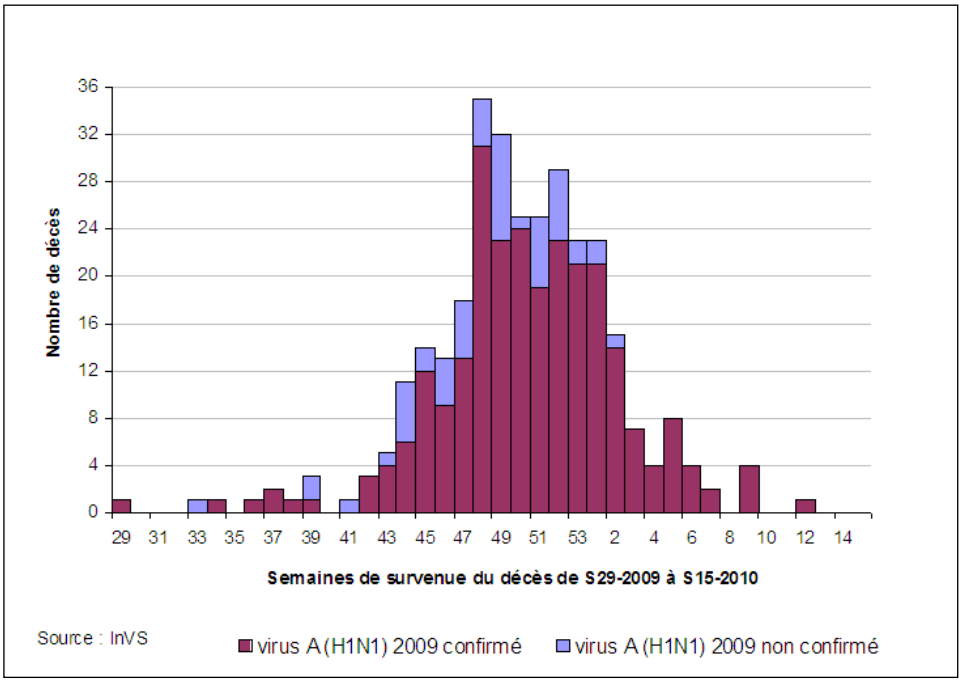


Figure n°6 : Evolution du nombre hebdomadaire de décès liés au virus A (H1N1) 2009 en France métropolitaine [12]



1.1.3. Les stratégies thérapeutiques proposées pour la prise en charge d'une infection au virus de la grippe A (H1N1) 2009

Les stratégies thérapeutiques sont de 2 types : curative et prophylactique

1.1.3.1. Stratégie thérapeutique prophylactique

- La vaccination

Le traitement prophylactique est essentiellement la vaccination. Il n'existe encore aucun traitement totalement efficace pour traiter les infections grippales, la vaccination est la meilleure arme de prévention contre la grippe en termes de santé publique avec les mesures d'hygiènes.

Il existe 3 vaccins disponibles contre cette grippe A (H1N1) 2009 : Pandemrix®, Focetria® et Celvapan®.

Dans le cadre du plan de la préparation à une pandémie, la Commission Européenne et l'EMEA[2] ont introduit une procédure pour permettre la soumission et l'évaluation des dossiers prépandémiques prototypes. Les prototypes aussi appelés « mock-up » ou maquette (prototype d'interface) sont évalués pendant la période inter-pandémique. Cela permet de mettre sur le marché des vaccins qui seraient utilisés seulement pendant une pandémie déclarée (phase 6 de l'OMS). La procédure prévoit un circuit accéléré d'évaluation des données afin de remplacer la souche vaccinale « mock-up » par la souche pandémique recommandée dans le cadre d'une variation de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [13].

L'enregistrement des vaccins pandémiques A(H1N1)v a été faite à partir du dossier des vaccins prototype A(H5N1). Les demandes de modification de trois vaccins pandémiques prototype ont été soumises par Novartis, GlaxoSmithKline (GSK) et Baxter à l'EMEA, début juillet 2009. La composition du vaccin et les aspects liés à sa fabrication ont été mis à jour selon une procédure d'évaluation accélérée.

L'évaluation des données de fabrication et de production a été réalisée par le CHMP (Comité des médicaments à usage humain).

La composition des différents vaccins :

> Pandemrix® : virion fragmenté inactivé cultivé sur œufs embryonnés et l'adjuvant ASO3. Laboratoire GSK Biologicals.

> Focetria® : antigène de surface inactivé cultivé sur œufs embryonnés et l'adjuvant MF59C. Laboratoire Novartis Vaccines and Diagnostics.

[2] L'EMEA est l'agence européenne des médicaments, organe décentralisé de l'Union européenne dont le siège est à Londres. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire.

> Celvapan® : virion entier inactivé cultivé sur cellules Vero (lignée cellulaire continue d'origine mammifère) sans adjuvant. Laboratoire Baxter.

> Panenza et Humenza.

Les virions ou les antigènes proviennent de la souche A/California/7/2009 (H1N1).

Il est important de souligner que les vaccins de la grippe saisonnière n'immunisent pas contre le virus de la grippe pandémique et vice-versa. Le virus de la grippe saisonnière est également un virus H1N1, mais la souche des vaccins est Brisbane Australia.

Le virus vaccinal est obtenu par un réassortiment de deux souches :

> une souche « mère » atténuée: réplication réduite à 37° et multiplication au niveau de la muqueuse nasale ;

> une souche sauvage apportant les gènes codant pour HA et NA spécifiques de chaque recommandation annuelle.

- Les mesures d'hygiène

Elles appartiennent aux stratégies thérapeutiques prophylactiques. Les mesures sont :

- se couvrir la bouche lorsque l'on tousse, éternue ;
- utiliser des mouchoirs à usage unique et les jeter dans une poubelle à couvercle après utilisation ;
- se laver les mains correctement et régulièrement avec un savon adapté ;
- utiliser du gel hydroalcoolique ;

– utiliser des masques de protection spécifiques :

* Les masques FFP2 qui protège efficacement les personnes non porteuses en filtrant l'air respiré ;

* Les masques chirurgicaux qui évitent la projection de gouttelettes pour les personnes infectées.

- Le traitement antiviral

Le traitement antiviral à visé prophylactique est l'oseltamivir à 75 mg, pris 1 fois par jour pendant 10 jours. Il doit être utilisé lorsqu'une personne au sein d'un foyer familial est infectée.

Les indications retenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), en prévention sont :

– La prophylaxie post-exposition, chez un sujet âgé d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.

– Son utilisation dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles, par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique, une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez un sujet âgé d'un an ou plus.

L'oseltamivir est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale [14].

1.1.3.2. Stratégie thérapeutique curative

- Les traitements antiviraux

Il existe 2 classes d'antiviraux contre la grippe :

- Les inhibiteurs de la neuraminidase : zanamivir (Relenza®) et l'oseltamivir (Tamiflu®) ;
- Les agonistes non compétitifs des récepteurs NMDA du glutamate, les adamantanes : l'amantadine (Mantadix® plus utilisée) et le rimantadine (Flumadine®)

Ces traitements doivent être débutés dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes pour être efficace. Pour un adulte la posologie est de 75 mg 2 fois par jour pendant 5 jours.

Les indications retenues en curatif sont :

- Le traitement des patients âgés d'un an et plus qui présentent des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.
- Le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale [14]

- Les traitements symptomatiques

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de la grippe passe aussi par le traitement symptomatique :

- La fièvre et les douleurs cèdent sous paracétamol, grâce à son action antipyrétique et antalgique ;
- Les maux de gorge peuvent être soulagés par de l'alpha-amylase, des antiseptiques et/ou des anti-inflammatoire ;
- La congestion nasale se traite par des lavages de nez par des solutions salines.

Ces différents traitements ne sont pas des recommandations mais qu'une liste non exhaustive des différents traitements qui pourraient être utilisés.

1.2. Les antiviraux

1.2.1. Historique des antiviraux

Un antiviral désigne une molécule perturbant le cycle de réplication d'un ou plusieurs virus.

Les antiviraux appartiennent à une classe pharmacologique relativement récente. Les premiers développements datent des années 1960 et sur la soixantaine de molécules disponibles, la moitié a été mise au point après 1987. (Tableau V)

Le développement des antiviraux est étroitement associé à l'avènement des techniques nées de la biologie moléculaire.

La chimiothérapie antivirale se heurte à trois obstacles :

- son interférence avec le métabolisme cellulaire normal, source de cytotoxicité ;
- la variabilité génétique des virus, source d'émergence de mutants résistant ;

– l'incapacité de ces produits à éradiquer l'infection latente.

Tableau V : La chronologie non exhaustive des découvertes des antiviraux [15]

Date de découverte	DCI & nom de spécialité	Indication
1962	Méthisazone (Marboran®)	Traitement des complications post-vaccinales de la variole (gangrène vaccinale)
1962	Idoxuridine (Iduviran®)	Collyre qui traite les infections causées par Herpes Simplex Virus (HSV) 1 et 2
1975	Trifluridine	Traitement des infections oculaires causées par HSV 1 et 2
1975	Vidarabine	Traitement de l'herpès, varicelle, zona et de l'hépatite B chronique
1981	Aciclovir (Zovirax®)	Traitement de l'herpès labial en pommade
1987	Zidovudine ou Azidothymidine (AZT) (Retrovir®)	1er antiretroviral anti-HIV
1987	Rimantadine (Flumadine® plus commercialisé en France)	Antiparkinsonien actif sur le virus de la grippe de type A
1994	Oseltamivir (Tamiflu®)	Traitement de la grippe

1.2.2. L’oseltamivir (Tamiflu®)

1.2.2.1. Origine et Production

L’oseltamivir fut découvert en 1994 par le laboratoire Gilead Sciences ; qui céda les droits d’exploitation au laboratoire Roche en 1996 contre 10 % des ventes. Le titulaire de l’AMM est Roche Registration Ltd.

L’oseltamivir est un produit hémisynthétique, produit à partir de l’acide shikimique extrait de la badiane de Chine plus connu sous le nom d’« anis étoilé ». (Figure n°7 et n°8)

La formule chimique de l’oseltamivir est C16 H28 N2 O4.

Figure n°7 : Photo de graine de badiane

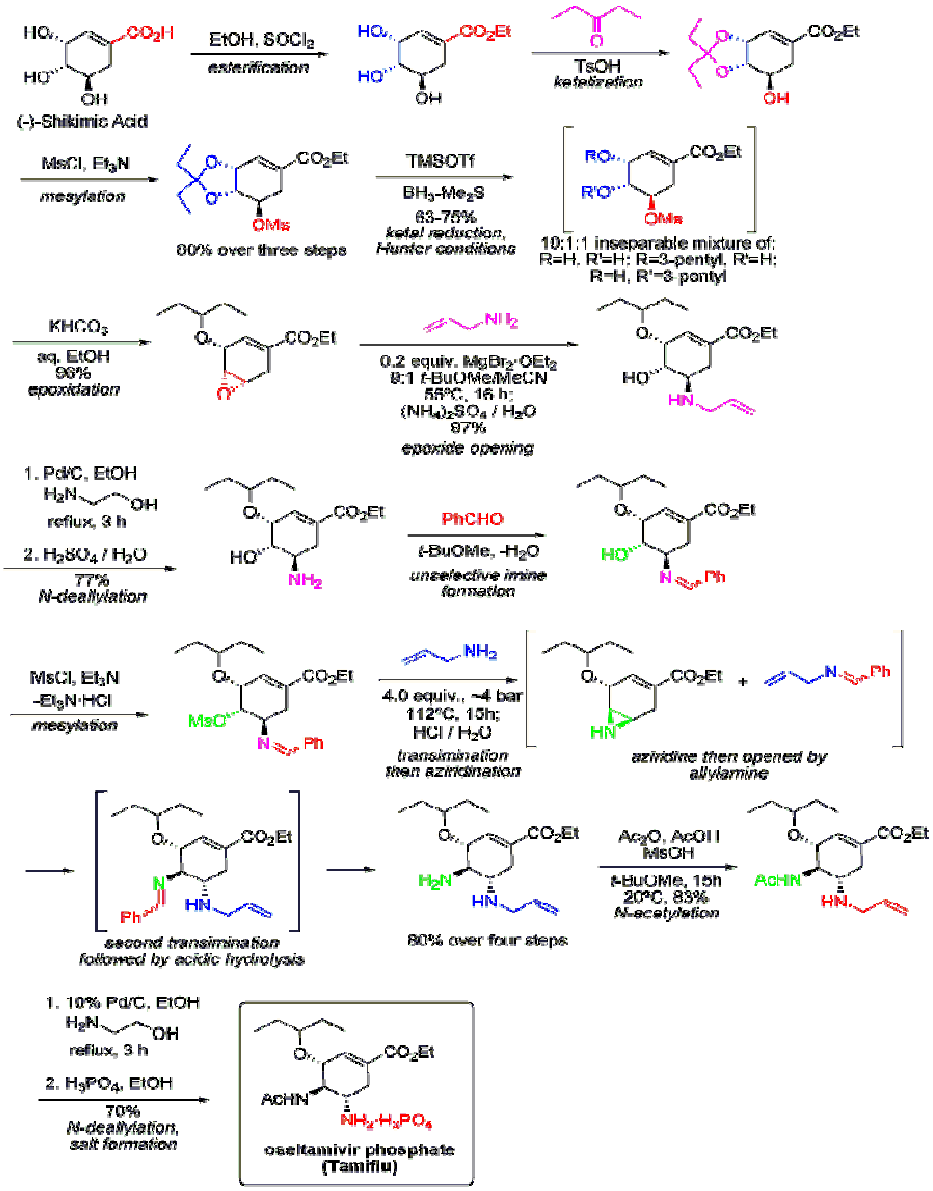


Figure n°8: Dessin de la plante de badiane



La badiane chinoise est le fruit d'un arbre tropical : *Illicium verum, illicium* signifiant « appât », « charme ». Elle appartient à la famille des Illiciaceae et est cultivée en Chine méridionale. La badiane est aussi produite au Viêtnam, au Cambodge, au Laos, au Japon et aux Philippines. La commercialisation de la badiane du Japon est interdite par l'AFSSAPS depuis 2001, car elle contient de la shikimine toxique, responsable de troubles neurologiques.

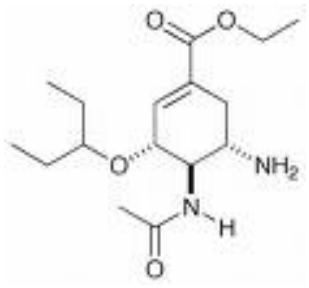
Figure n°9 : Synthèse de l'oseltamivir à partir de l'acide shikimique [16]



1.2.2.2. Le mode d'action

Le phosphate d'oseltamivir est une pro-drogue, dont le métabolite actif est le carboxylate d'oseltamivir. Ce métabolite actif est un inhibiteur sélectif des enzymes neuraminidases du virus de la grippe.

Figure n°10 : Formule chimique du carboxylate d'oseltamivir : métabolite actif



L'activité enzymatique de la neuraminidase virale permet au virus à la fois de pénétrer les cellules non infectées mais aussi de libérer des particules virales nouvellement formées des cellules infectées et ainsi propager le virus dans l'organisme. (Figure n°11a et n°11b)

Figure n°11 a : Mécanisme d'action de l'oseltamivir [17]

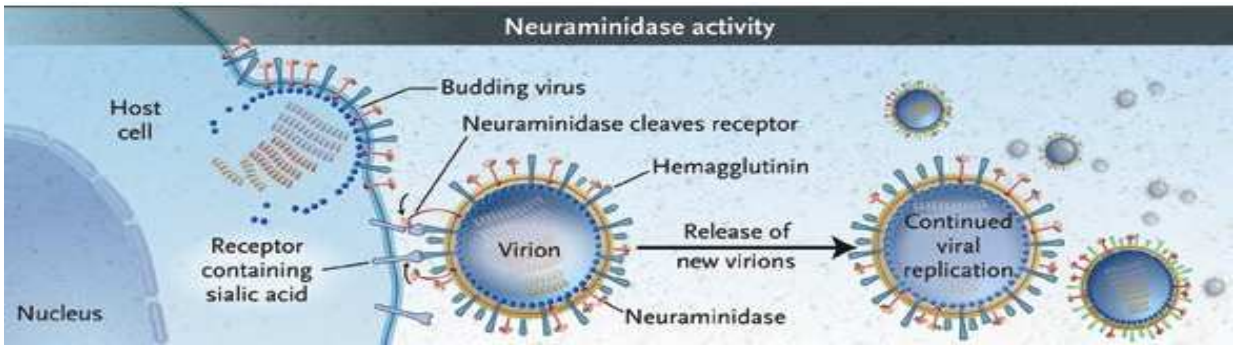
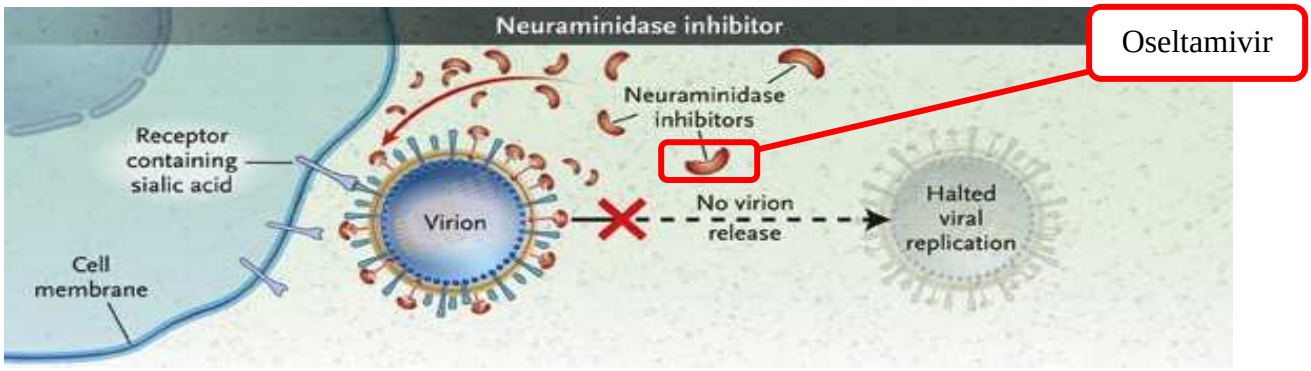


Figure 11 b : Mécanisme d'action de l'oseltamivir [17]



1.2.2.3. Commercialisation

Le Tamiflu®, DCI : oseltamivir, est un antiviral (code ATC : J05AH02). Sa date de première autorisation est le 20 juin 2002 et son dernier renouvellement est le 20 juin 2007. Les AMM du Tamiflu® en France correspondent uniquement aux gélules dosées à 30, 45 et 75 mg et pour la solution buvable à 12 mg/ml (Figure n°12).

Hors période de pandémie grippale, le Tamiflu® est commercialisé en boîte de 10 gélules de 75 mg. Ce conditionnement correspond au nombre de gélule nécessaire pour un traitement complet en curatif et préventif pour un adulte. Le coût du traitement est de 24.85 €, il est remboursé à 35% par la sécurité sociale chez sujet à risque adulte et enfant de plus de 1 an.

Figure n°12 : Photo d’une boîte de Tamiflu® 75 mg avec une plaquette de gélule



L’oseltamivir est le principal antiviral utilisé lors de la pandémie grippe A (H1N1). Mais quel est réellement son intérêt pour la santé publique ? Quelles ont été les méthodes pour évaluer cet intérêt ?

Après ces rappels sur la grippe, les stratégies thérapeutiques et l’oseltamivir, c’est l’intérêt de l’oseltamivir ainsi que les méthodes d’évaluation de cet intérêt qui sont illustrés dans la partie suivante.

2. Interêt de santé publique et problème de santé publique

2.1. La Notion de problème de santé publique

Un « problème de santé publique » est un événement qui nuit à la « santé publique ». La « santé publique » est définie par l'OMS comme étant « la science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et d'améliorer la santé et la vitalité mentale et physique des individus, par le moyen d'une action collective » [18].

Au vu des conséquences que peut engendrer la grippe sur une population, la grippe peut être considérée comme un problème de santé publique, et de manière plus importante en situation de pandémie.

L'oseltamivir est indiqué pour le traitement et la prévention post-exposition de la grippe. Ce médicament peut avoir, au-delà de l'intérêt individuel, un intérêt pour la collectivité et être un moyen de répondre à ce problème de santé publique.

En situation 5B/6, c'est-à-dire lorsque la transmission interhumaine est présente sur le territoire, le plan national prévoit dans la mesure « pre39 » l'« examen des derniers développements relatifs aux produits de santé utiles et une évaluation des stocks correspondants (vaccins, antiviraux, produits potentialisant leur action etc.) » [10].

Ceci confirme la place des antiviraux, et ainsi l'oseltamivir comme une possible réponse à ce problème de santé publique lors de pandémie grippale. Mais quel est réellement l'intérêt de santé publique de l'oseltamivir ?

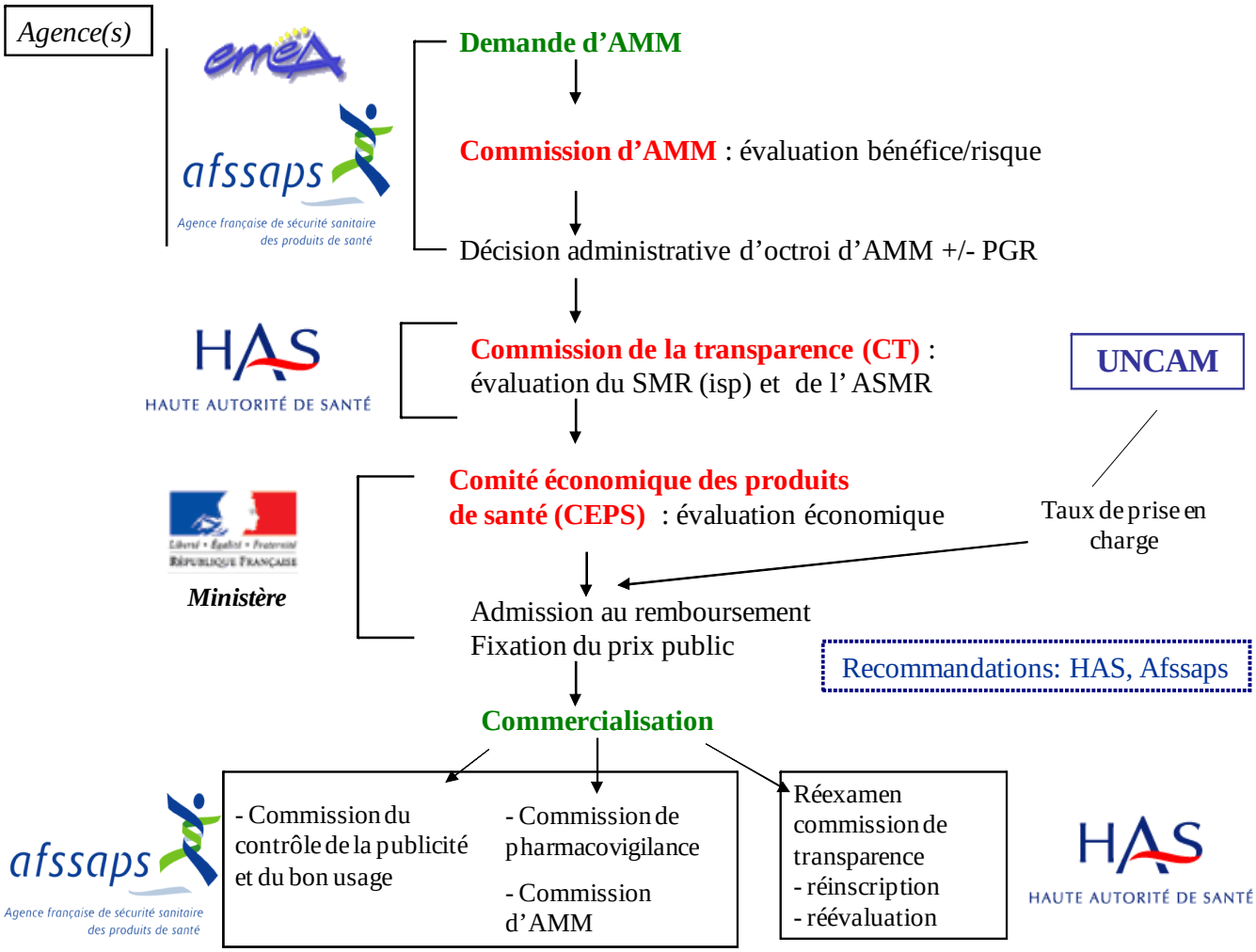
Afin de répondre à cette problématique, il est d'abord nécessaire de définir l'intérêt de santé publique (ISP) d'un médicament puis d'établir l'analyse de l'ISP de l'oseltamivir [19].

2.2. Définition de l’intérêt de santé publique du médicament

Pour bénéficier de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), la sûreté, la qualité et l'efficacité d'une molécule sont examinées lors d'essais cliniques. Au-delà de l’AMM l’intérêt d’un médicament est évalué à 3 niveaux (Figure n°13) :

- Du produit à l’aide du SMR (Service Médical Rendu) ;
- De l’individu par l’ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) ;
- De la collectivité par l’ISP (Intérêt de Santé Publique).

Figure n°13 : Les différentes évaluations du médicament de sa demande d'AMM à son évaluation post-inscription [20]



AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé

EMEA : Agence européenne des médicaments

PGR : Plan de gestion des risques

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Les laboratoires qui cherchent à tester les propriétés biologiques de leurs molécules font naturellement appel à des groupes de malades sélectionnés et limités en nombre.

Aujourd'hui, personne n'est en mesure de dire ce qui se passe quand une molécule est mise à disposition de la population générale.

La notion de santé publique, au-delà de l'évaluation traditionnelle du médicament, est nécessaire pour prévoir les effets sur toute une population et non plus sur un individu.

L'intérêt de santé publique (ISP) d'un médicament est défini par l'importance du service que ce médicament rend à la population. Son évaluation éclaire la Haute Autorité de Santé (HAS) dans ses avis sur la prise en charge des médicaments par la collectivité.

L'ISP dépasse et complète l'intérêt clinique du médicament en passant d'une évaluation sur des groupes de patients, au cours des essais cliniques, à l'échelle populationnelle. Il est évalué sur l'amélioration de l'état de santé que le médicament est capable d'induire dans la population générale en situation réelle.

Par définition, un médicament aura un ISP d'autant plus important qu'il permettra d'améliorer, directement en agissant sur la population traitée, ou indirectement sur la population environnante non traitée, la santé d'une population.

Un médicament a un intérêt de santé publique (ISP) quand il rend un service à la collectivité. Le service rendu peut l'être de 3 manières différentes :

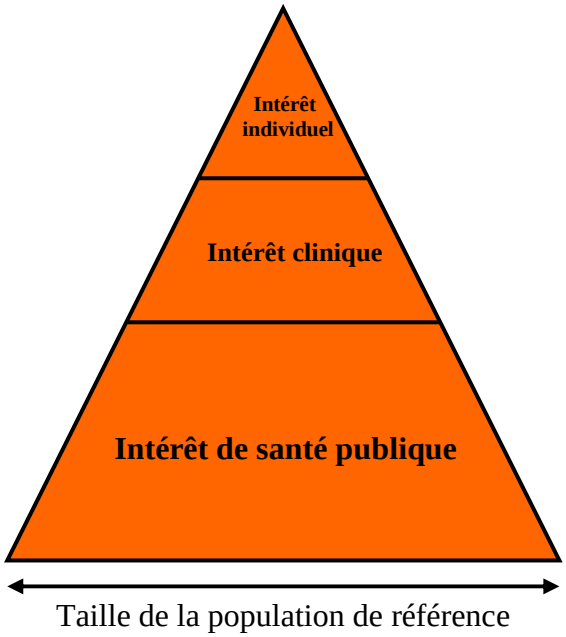
– Au niveau quantitatif. Il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la population générale, il a un impact sur cet état de santé. Cette notion est définie par l'impact sur la santé de la population générale (ImSP) ;

– Au niveau qualitatif. Sans modifier sensiblement le niveau d'état de santé de la population générale, il répond à un besoin de santé publique. Cette notion correspond à la réponse à un besoin de santé publique (RBSP) ;

– Au niveau qualitatif et/ou quantitatif. Il permet de libérer des ressources qui peuvent être ré-allouées pour améliorer la santé de la population ; il a donc un impact sur le système de santé. Cette notion correspond à l'impact sur le système de soin (ImSS).

L'intérêt de santé publique dépasse l'intérêt clinique du médicament retrouvé lors des essais clinique. L'ISP se situe au niveau d'une population (Figure n°14).

Figure n°14 : Pyramide représentant la taille des populations de référence en fonction des différents types d'intérêt d'un médicament



L'intérêt de santé publique doit être évalué à deux niveaux :

- Au moment de la 1ère inscription sur la « liste des spécialités remboursables » ;
- Lors de la réinscription ou d'une extension d'indication.

Depuis le décret n°99-915 du 27 octobre 1999, l'intérêt de santé publique (ISP) est l'un des critères que la Commission de la Transparence doit utiliser pour évaluer le service médical rendu (SMR) des médicaments.

Aujourd'hui, c'est le groupe de travail « Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-Inscriptions » (ISPEP) qui est chargé d'évaluer l'ISP d'un médicament. L'ISPEP a été crée en 2009 par le Collège de la Haute Autorité de Santé en remplacement du groupe « Intérêt de Santé Publique » créé en 2007 [21].

2.3. Evaluation de l'ISP

L'évaluation de l'intérêt de santé publique peut se résumer par la formule :

ISP = ImSP + RBSP + ImSS

2.3.1. Evaluation de l'ISP attendu (ISPa)

Lors de la 1ère inscription c'est l'ISP attendu (ISPa) qui est évalué. Avant que le médicament ne soit utilisé en pratique clinique, il est évidemment exclu d'évaluer réellement son ISP rendu (ISPr). Mais il est possible de l'estimer en formulant des hypothèses réalistes, à condition de disposer des données expérimentales et épidémiologiques nécessaires : on parlera alors d'intérêt de santé publique attendu (ISPA).

ISPa = **ImSPa** + **RBSPa** + **ImSSa** (« a » pour attendu)

L'**ImSPa** est « l'impact sur la santé de la population générale attendue ». Il correspond à l'estimation quantitative de l'amélioration de l'état de santé de la population. Il est fondée sur les critères de mortalité, morbidité, handicaps évités, et amélioration (ou détérioration) de la qualité de vie. À défaut, peuvent être pris en considération des critères intermédiaires prédictifs de critères directs, avec l'incertitude inhérente à la nature de ces critères. L'intérêt de santé publique d'un médicament sera d'autant plus important que son utilisation permettra d'éviter un grand nombre d'événements pathologiques jugés pertinents au vu de ces critères.

ImSPa = **ImTh** + Transposabilité

La transposabilité correspond au niveau de correspondance entre la pratique réelle et l'essai (système de soins, population…)

ImTh = Impact Théorique

ImTh = **Fardeau** + **Taille de l'impact** + **Qualité de la démonstration**

Le **fardeau** est estimé en nombre d'année ajustée sur l'incapacité : DALY par l'OMS (Disability Adjusted Life Years). Il s'agit d'un index populationnel qui permet d'estimer la gravité de la maladie. Par exemple un infarctus ou un diabète a un ImTh élevé alors que celui d'une onychomycose (mycose des ongles) est très faible.

La **taille de l'impact** combine :

– le critère d'impact à l'aide de critère direct, tel que la mortalité ou la morbidité et indirect, par exemple l'effet d'un vaccin sur l'épidémiologie ou les psychotropes sur les accidents de la route.

– le type d'impact correspond au type de dommage engendré par la maladie.

– la quantification de l'impact correspond au nombre de personne touché.

La **qualité de la démonstration** correspond à la qualité du critère d'efficacité ainsi qu'au niveau de preuve de l'efficacité et de la tolérance.

Le **RBSPa** est la réponse à un besoin de santé publique attendu. Un médicament peut avoir un ISP pour des raisons liées à la politique de santé ou l'organisation du système de soins sans que son impact sur la santé de la population soit toujours conséquent. L'ISP ne peut être limité à un seul critère quantitatif. Répondre à un besoin de santé publique est un fait d'intérêt de santé publique.

L'**ImSSa** est l'impact sur le système de soin attendu. Indépendamment de son effet direct sur la santé, le médicament peut mobiliser ou au contraire épargner des ressources. Des ressources qui peuvent alors être mobilisées pour d'autres actions de santé. Lorsqu'un médicament nécessite une organisation particulière, il importera au décideur d'en être averti le plus tôt possible afin que, le cas échéant, il puisse organiser le système d'une façon optimale.

2.3.2. Evaluation de l'ISP rendu (ISPr)

Lors de la réinscription sur la liste des spécialités remboursables ou d'une extension d'indication c'est l'ISP rendu (ISPr) qui est évalué. A l'occasion de la réévaluation de son SMR (service médical rendu), en règle générale 5 ans après son inscription, il est alors possible d'estimer son ISP à condition de disposer de données concernant son effet dans la vie réelle. On parle alors d'intérêt de santé publique rendu (ISPR). L'évaluation s'accompagne de difficultés, il n'existe pas une seule méthode mais plusieurs qui doivent

être associées. Le paramètre temps entre en compte au niveau de l'évolution du contexte de soin, ainsi que de la population de dissémination (Figure n°15).

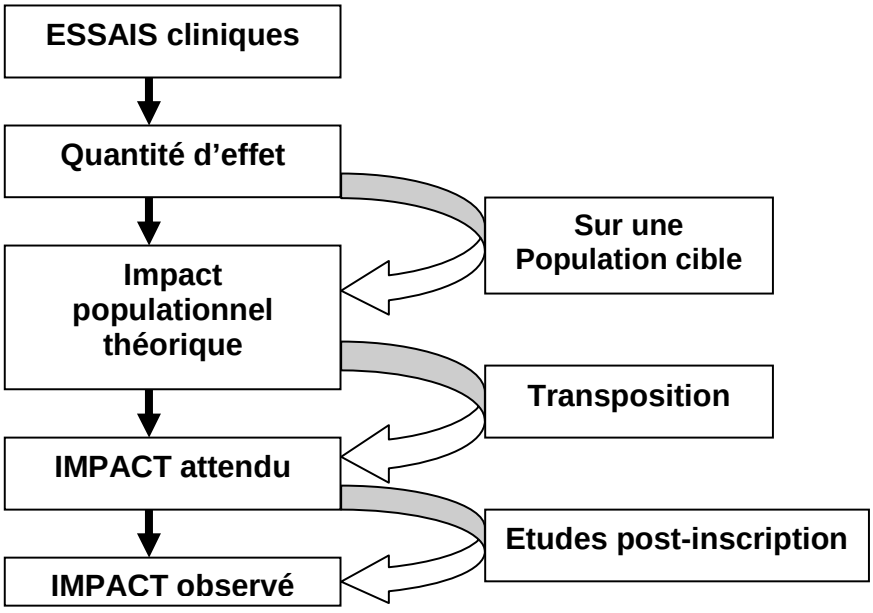
L'ISP rendu peut être estimé par la formule suivante :

ISPr = ImO + condition d'utilisation

ImO étant la quantité d'impact observé sur la santé de la population générale.

ImO = population rejointe (population environnante non-traité) + la gravité de la maladie dans cette population + la taille de l'impact observé.

Figure n°15 : Séquences de l'évaluation de l'Impact de Santé Publique.



2.4. La réponse de l’oseltamivir

Les conclusions de l’ISP dans l’avis du 21 octobre 2009 de HAS rendu par la Commission de Transparence sur le Tamiflu® [22] :

2.4.1. Intérêt de santé publique de Tamiflu® en traitement de la grippe

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients (co-morbidité et/ou âge supérieur à 65 ans notamment). Elle constitue un fardeau de santé publique modéré. Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe lors des épidémies est un besoin de santé publique. Ce besoin est couvert de façon générale par la vaccination. Toutefois, pour les sujets à risque (co-morbidité et/ou âge supérieur à 65 ans notamment) qui malgré la vaccination seraient atteints par la grippe, il peut être intéressant de disposer d’une alternative thérapeutique complémentaire.

Les données des études cliniques de l’oseltamivir ne permettent pas de quantifier l’impact attendu (ImTh) en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité en raison de l’absence de données sur la mortalité et de la faiblesse de la taille d’effet sur les critères de morbidité.

De plus, la transposabilité des résultats de ces études n’est pas assurée. Ces derniers étant dépendants de l’organisation des soins (couverture vaccinale réelle, délai de mise sous traitement en pratique réelle...).

Ainsi, la spécialité Tamiflu® ne devrait pas apporter de réponse significative au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité Tamiflu® dans cette indication.

Ce médicament a un intérêt au niveau individuel. Mais cet intérêt n'est pas retrouvé au niveau collectif.

2.4.2. Intérêt de santé publique de Tamiflu® en prophylaxie post contact

Le fardeau induit par la grippe chez les enfants de plus de 1 an et les adultes peut être considéré comme modéré. Toutefois compte tenu de la couverture vaccinale antigrippale et du nombre assez restreint de patients concernés par l'indication (prophylaxie post-exposition à un cas cliniquement diagnostiqué), le fardeau est faible. Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe lors des épidémies est un besoin de santé publique, surtout chez les patients à risque.

Au vu des données des études cliniques et malgré l'absence de données sur la mortalité, un impact en termes de morbi-mortalité modéré est attendu pour cette spécialité. Toutefois, la transposabilité des résultats de ces études n'est pas assurée car ces derniers sont dépendants de l'organisation des soins (couverture vaccinale réelle, délai de mise sous traitement en pratique réelle...). De plus, un risque d'impact de santé publique négatif sur la morbi-mortalité ne peut être exclu si la mise à disposition de Tamiflu® entraînait une diminution de la couverture vaccinale.

Ainsi, compte tenu des ces réserves, la spécialité Tamiflu® devrait être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, par rapport à la vaccination et aux mesures non médicamenteuses, au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité Tamiflu® dans cette indication. Cet intérêt sera qualifié de faible par l'HAS.

Les ISP de traitement et de prophylaxie rendue ci-dessus sont des ISP post-inscription ou d'ISP rendu. Les ISP attendu s'estimant lors de la première inscription. Cependant lors de sa 1ère inscription du Tamiflu® les ISP n'étaient pas encore évalués (Date de première autorisation du Tamiflu®: 20 juin 2002).

L'intérêt de santé publique post-inscription du Tamiflu® a donc été évalué par la formule : ISP rendu du Tamiflu® = la quantité d'impact observé du Tamiflu® sur la santé de la population générale + condition d'utilisation

La quantité d'impact observé du Tamiflu® sur la santé de la population générale = l'impact observé du Tamiflu® = population rejointe + la gravité de la maladie dans cette population + la taille de l'impact observé.

L'ISP post-inscription du Tamiflu® évalué est :

- non attendu en traitement de la grippe ;
- faible en prophylaxie post-contact.

Il existe une discordance entre le problème de santé publique qu'est la grippe surtout en période de pandémie et l'intérêt de santé publique du Tamiflu® en curatif et prophylaxie. Le Tamiflu® n'a jamais été présenté comme la meilleure arme de lutte contre la grippe.

Il existe un ISP qui est basé sur une situation différente de la situation normale d'utilisation du médicament. C'est-à-dire lorsque le fardeau de la maladie correspondant au médicament change d'ampleur. Lors d'une pandémie, on retrouve une utilisation à plus

grande échelle du médicament. Le médicament n'est plus seulement délivré au sein d'une population mais à une grande partie de la population. Cette notion est celle de L'ISP en situation exceptionnelle.

2.4.3. Intérêt de santé publique de Tamiflu® en situation exceptionnelle

En situation extraordinaire durant laquelle la couverture vaccinale n'est pas assurée ou non optimale (situation pandémique et indisponibilité précoce des vaccins ou situation épidémique de non adéquation entre souche virale vaccinale et souche circulante), les inhibiteurs de la neuraminidase, dont le Tamiflu®, pourraient avoir un intérêt de santé publique particulier.

En situation pandémique en particulier, le fardeau de la grippe pourrait s'avérer important en fonction de l'épidémiologie de la souche pandémique et notamment de sa virulence (taux d'attaque, populations à risque, taux de létalité, taux d'hospitalisation).

Le fardeau de la pathologie correspondant à la population qui relèverait d'un traitement par Tamiflu® serait toutefois dépendant des recommandations d'utilisation émises par les autorités.

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe constitue d'une façon générale un besoin de santé publique. Si ce besoin n'est pas couvert de façon optimale par la vaccination, alors les antiviraux seraient susceptibles d'y apporter une réponse supplémentaire par rapport aux autres mesures de prévention établies.

Toutefois, l'impact de Tamiflu® en termes de morbi-mortalité vis-à-vis d'une souche pandémique est inconnu. Les données des études cliniques disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact attendu pour Tamiflu® dans de telles circonstances en raison de

l’absence de données disponibles sur la mortalité et de la faiblesse de la taille d’effet sur les critères de morbidité. De plus, la transposabilité des résultats de ces études n’est pas assurée car ces derniers sont dépendants de l’organisation des soins (accès et délai de mise à disposition des vaccins, couverture vaccinale réelle, délai de mise sous traitement en pratique réelle..).

Par ailleurs, un risque d’impact de santé publique négatif sur la morbi-mortalité ne pourrait être exclu si les modalités d’accès et l’utilisation de Tamiflu® était susceptible d’induire une diminution de la couverture vaccinale.

En conséquence, en situation exceptionnelle, un intérêt de santé publique particulier est attendu pour la spécialité Tamiflu®. En l’état actuel des connaissances, cet intérêt n’est pas quantifiable.

Cette nouvelle notion souligne un « ISP attendu en situation exceptionnelle » présent mais dont « l’ISP rendu » dépendra de l’évolution de la pandémie ainsi que des mesures mises en œuvre.

Les méthodes d’évaluation de l’ISP d’un médicament ainsi que les résultats concernant l’oseltamivir ont été observés. Mais comment est utilisé ce médicament lors d’une pandémie ? La gestion et l’utilisation de l’oseltamivir est guidée par un outil : « le Plan national de prévention et de lutte "Pandémie grippale" ». La partie suivante décrit le plan grippal et la place de l’oseltamivir dans ce plan.

3. L’oseltamivir dans le plan grippal et ses limites

Le premier plan de lutte contre une pandémie grippale est arrêté par le gouvernement en octobre 2004.

A la demande du Premier ministre, ce premier plan sera actualisé par le Secrétariat général de la défense nationale (SGDN) sous le nom de « Plan national de prévention et de lutte "Pandémie grippale" ». [23,24]

3.1. Définition du plan grippal

Figure n°16 : Logo du plan national



La stratégie développée par le plan national consiste à concilier la continuité des activités du secteur public et la protection de la santé des personnes. Ce plan repose sur une démarche anticipative passant par des actions de préparation, des actions de mise en œuvre à effectuer en situation de pré-pandémie, de pandémie et en sortie de crise.

Ce plan doit permettre d'assurer les activités au niveau le plus élevé et le plus longtemps possible jusqu'à décision des autorités de ne maintenir que les activités essentielles [10].

La mise en place en 2004 du premier plan national de prévention et de lutte contre les pandémies grippales à trois origines :

- la situation épidémiologique mondiale. Depuis 2003, la persistance d'un virus influenza aviaire hautement pathogène H5N1 dans l'environnement et dans l'avifaune de nombreux pays ainsi que le franchissement de la barrière des espèces observées dans les conditions naturelles font craindre l'émergence d'un virus grippal pandémique.

- l'importance des échanges avec l'évolution de la mondialisation ainsi que des transports augmentent la vitesse de diffusion de pandémie. En effet, la dissémination des anciennes pandémies s'est accrue avec l'évolution des transports et des échanges. Par exemple : au XIVème siècle la pandémie de peste dite « peste noire » a mis plusieurs années pour se répandre au niveau mondial, la pandémie grippale de 1917 environ 1 an et la grippe de Hong Kong 1968 quelques semaines.

- la connaissance tirée des pandémies grippales du XXème siècle. En se basant sur les pandémies historiques, l'InVS a pu modéliser la cinétique et l'impact d'une pandémie. « En l'absence d'intervention sanitaire, le bilan français pourrait s'établir entre 9 et 21 millions de malades, et 91 000 à 212 000 décès en fin de pandémie. 500 000 à un million de personnes pourraient développer des complications nécessitant leur hospitalisation » [24]. De plus, l'élaboration de ce plan national repose sur les recommandations de l'OMS [11].

Une pandémie pourrait provoquer :

- une désorganisation du système de santé en raison de la saturation rapide des services de soins ;
- des difficultés graves pour certains secteurs d'activités d'importance vitale ou d'autres services essentiels au fonctionnement de la société et de l'Etat en période de pandémie ;
- une désorganisation de la vie sociale et économique.

Une étude de la Banque mondiale évalue ainsi à 3000 milliards de dollars le coût d'une pandémie ayant la gravité de la grippe espagnole de 1918-1920 [24].

Les principaux objectifs du plan sont de protéger la population en métropole et outre-mer, ainsi que les ressortissants français à l'étranger, contre une menace de pandémie grippale. Le plan vise également à préserver le fonctionnement aussi normal que possible de la société et des activités économiques.

Ce plan a pour but d'avoir 4 caractéristiques bien définies :

– Le plan national se veut « évolutif » sans pour autant nécessiter une réécriture. Il prend en considération un environnement qui s'est modifié, avec l'apparition de virus présentant certaines résistances aux antiviraux et des progrès scientifiques et techniques rapides, notamment sur les vaccins dits « pré-pandémiques ».

– Le plan est « un outil opérationnel », fondé sur des mesures normées que les autorités peuvent décider d'appliquer en fonction de chaque situation concrète rencontrée.

L'efficacité étant basée sur une bonne anticipation et sur la précocité de leur mise en œuvre.

- Le plan est « intersectoriel ». Il préserve la continuité de l'ensemble de la vie sociale et économique, dont le fonctionnement le plus normal possible est une condition permettant d'éviter ou de réduire les dommages causés par la pandémie.

- Le plan se veut « exemplaire », par une démarche de planification de crise organisée à l'échelle planétaire pour faire face à une menace globale touchant la société dans son ensemble.

3.2. Principe du plan

Comme la précédente édition de 2004, le plan est articulé en trois parties :

- 1ère partie : les principes d'action et les dispositions d'organisation ;
- 2nd partie : les fiches d'aide à la décision ;
- 3ème partie : le tableau récapitulatif des mesures, précisant les ministères chargés de les préparer et de les mettre en œuvre.

3.2.1.1ière partie du plan

La 1ère partie commence par la définition des différentes situations de pandémie par rapport aux différentes phases de la nomenclature de pandémie grippale de l'OMS. Un tableau permet de graduer la pandémie en fonction de sa situation épidémiologique. Des mesures spécifiques en fonction de la situation pandémique sont établies. Elles sont présentées sous formes de fiche illustrées dans la deuxième partie du Plan national.

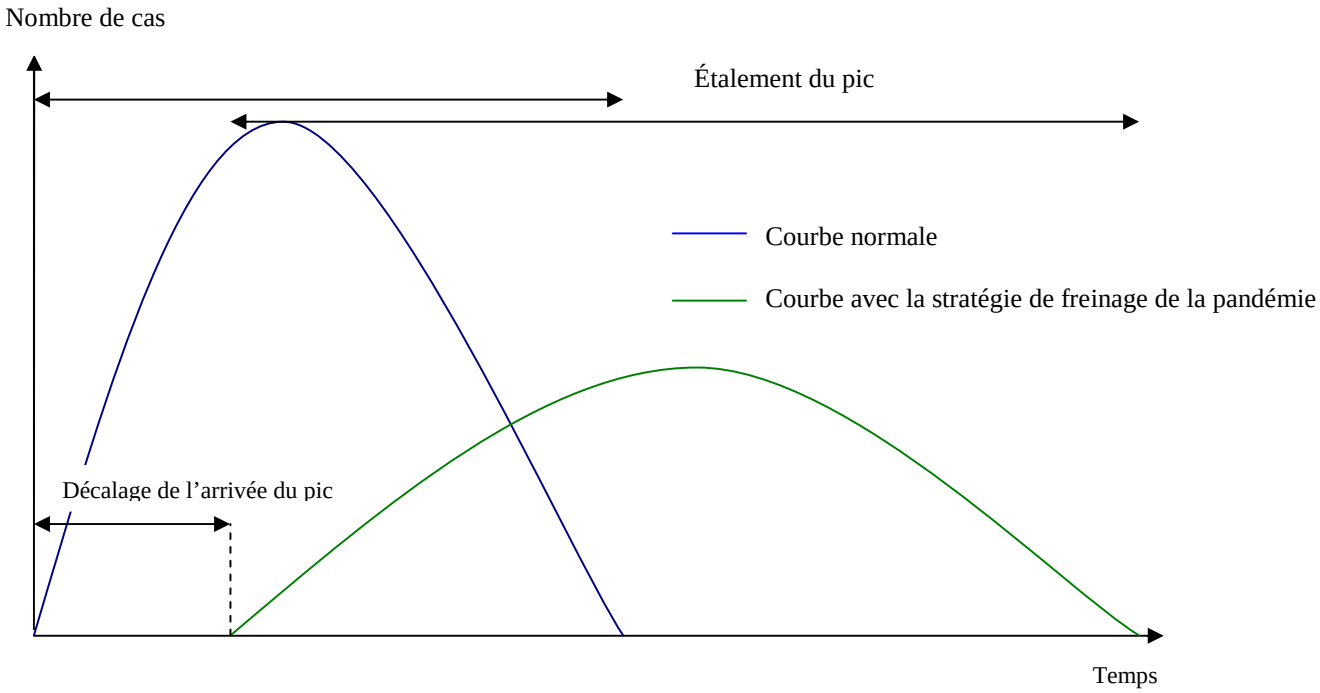
Lorsque la pandémie est présente sur le territoire national cela correspond à la situation 6 du plan français qui équivaut à la phase 6 de l'OMS (Tableau III).

Trois stratégies différentes se déclinent suivant la situation épidémiologique du virus dans le territoire national.

1. La stratégie générale de préparation et de réponse : Cette stratégie a pour but de gérer la propagation du virus à l'extérieur du territoire national tout en se préparant à son arrivé à l'intérieur du territoire. Elle est composée de mesures qui ont pour but d'aider les pays atteints à prendre en charge les ressortissants français à l'étranger et à préparer la France en organisant le système de santé ainsi que les autres structures (sociales, économiques, d'ordre publique, de communication, éthique ainsi que les structures permettant une permanente évaluation de la préparation du dispositif).

2. La stratégie sanitaire primaire : Freinage de la pandémie ; Cette stratégie a pour but de freiner la progression du virus lorsqu'il est présent sur le territoire français, en repoussant l'arrivée du pic pandémique. Le territoire n'est alors pas encore en phase 6 pandémique. Cette stratégie a aussi pour objectif d'étaler le pic pour éviter une saturation du système sanitaire et une diminution de l'impact sur la vie sociale et économique ainsi qu'une réduction du nombre de malade, d'hospitalisation et de mort (Figure n°17).

Figure n°17 : Exemple de graphique illustrant le décalage et l'étalement du pic



3. Stratégie sanitaire secondaire : Réponse à la pandémie ; Cette stratégie unique de prise en charge est appliquée en situation 6. A ce niveau les patients sont traités à domicile tant que cela est possible et les acteurs du dispositif sanitaire connaissent les mesures à adopter.

Cette dernière stratégie se subdivise en 5 thèmes :

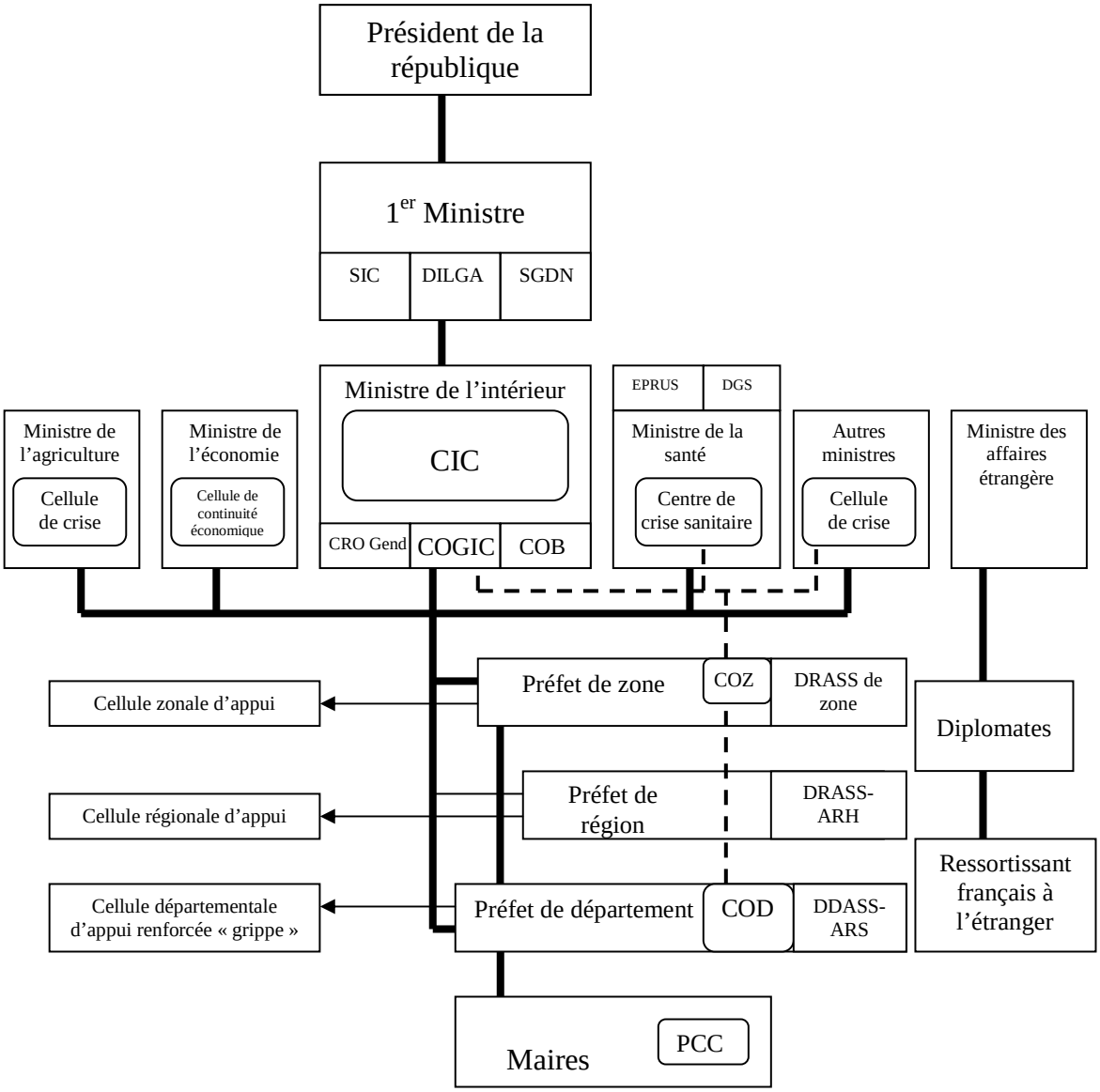
- « Organisation générale du dispositif de soins » qui consiste en un renforcement des médecins libéraux par d'autres professionnels de santé le tout régulé par le SAMU-centre 15, ainsi que la création de centre de consultation et de coordination sanitaire et sociale (CCSS) et de structures intermédiaires d'accueil pour les malades isolés ;

- « Mesures d'hygiène et de protection individuelle », cela correspond aux mesures d'hygiène de base (lavage des mains, mouchoirs à usage unique…), auxquelles s'ajoutent des mesures de « distance de protection sanitaire », limitant les rassemblements, ainsi que le port de masque anti-projections pour les malades et FFP2 pour l'entourage du malade et les professionnels de santé ;
- « Produits antiviraux et autres médicaments » ; Les produits antiviraux sont délivrés gratuitement sur prescription médical en curatif et selon le volume des stocks en prophylactique. Une liste des autres médicaments nécessaires à la prise en charge de la grippe et des complications (tel que les antibiotique) est tenue à jour pour garantir leur approvisionnement ;
- « Vaccins » ; Ce thème détaille le développement, l'approvisionnement d'un vaccin pandémique (différent du vaccin saisonnier) ainsi que la hiérarchisation des personnes à vacciner (priorité aux personnes exposées, à risque) le tout complété d'une expertise des populations ;
- « Intérêt du développement de tests biologiques » : l'importance de développer et de disposer de tests biologiques ambulatoires.

Les trois stratégies sont complétées de mesures sur différents aspects de la gestion d'une pandémie : les aspects internationaux et européens, la continuité de la vie sociale et économique, la prise en charge des ressortissants français à l'étranger, l'information, la formation, la communication.

Une hiérarchisation des différents acteurs de la crise est décrite. Cette partie peut se résumer par le diagramme suivant (Figure n°18) (Annexe 1) :

Figure n°18 : Organigramme de la hiérarchisation des acteurs de gestion de la pandémie



ARH : Agence Régionale d'Hospitalisation
ARS : Agence Régionale de Santé
COB : Centre Opérationnel Beauvau
COD : Centre Opérationnel Départemental (activé en situation 2B ou 3B)
COGIC : Centre Opérationnel de Gestion Interministérielle des Crises
COZ : Centre Opérationnel de Zone (activé 24h/24) (activé en situation 2B)
CROGend : Centre de Renseignement et d'Opération de la Gendarmerie
DGS : Direction Générale de la Santé
DILGA : Délégué Interministériel à la Lutte contre la Grippe Aviaire
DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
EPRUS : Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires
PCC : Poste de Commandement Communal
SGDN : Secrétariat Général de la Défense Nationale
SIG : Service d'Information du Gouvernement

Cette première partie se termine par le « I-4-Prévention et plan d'urgence relatifs à l'*influenza aviaire (zoonose) »*. Une surveillance de la présence de virus influenza chez les animaux est faite par le ministère de l'agriculture. Ce dernier met en application des mesures règlementaires :

- de protections des élevages vis-à-vis des risques de contaminations par le milieu sauvage ;
- du maintien d'un système performant de vigilance et d'alerte ;
- de l'actualisation et du contrôle de l'efficacité des plans d'urgence départementaux.

Cette prévention se réalise par une surveillance des élevages et de la faune sauvage du territoire ainsi que par une protection des élevages de volailles et autres oiseaux.

3.2.2.2ième partie du plan

La deuxième partie : « II- les fiches d'aide à la décision » est composé de fiche de mesures en fonction des situations identifiées. Une méthodologie d'utilisation de ces fiches est présentée, suivi d'une fiche de thèmes des réunions interministérielles ainsi qu'une fiche de réaction rapide « risque imminent de pandémie » nommée RAP.

La fiche de la situation 5A et de la situation 6 ont fusionné. La situation 6 étant la situation de pandémie et 5A : « Extension géographique de la transmission interhumaine du virus ». Les mesures de cette fiche sont composées de mesures majeures du début de pandémie ainsi que de mesures d'application et d'accompagnement. Ces dernières mesures sont regroupées en mesures d'organisation et mesures sanitaires ainsi que de maintient d'activité.

3.2.3. 3ième partie du plan

La troisième partie : « III-Tableau de synthèse des mesures » est un ensemble de mesures figurant dans les fiches d'aide à la décision du plan national. Ces mesures sont classées par objectifs.

3.3. Place de l'oseltamivir

Cette partie illustre les différentes mesures préconisées et appliquées aux antiviraux lors de la dernière pandémie pour évaluer la concordance avec le plan national. L'oseltamivir est un des antiviraux utilisé lors de la dernière pandémie grippal (avec le zanamivir), les différentes mesures concernant les antiviraux sont rapportées à celui-ci.

3.3.1. Recensement des mesures et recommandations en rapport avec l'oseltamivir inscrites dans le plan national

Dans le tableau de synthèse des mesures du plan grippal, six mesures concernent les produits antiviraux. Ces mesures doivent être appliquées lors de situations déterminées du plan national. [10]

– Pre02: Mise en place de stocks (masques, produits de santé) dans les établissements de santé et autres lieux de stockage.

Mesure mise en place en situation 3A/3B par tous les ministères et notamment celui de la santé.

– Pre03: Vérification du pré-positionnement des produits de santé et des équipements en métropole et outre-mer ; renforcement des stocks de produits de santé et d'équipements de protection dans les postes diplomatiques.

Mesure mise en place en situation RAP/4A/4B/5A par le ministère de la santé et des affaires étrangères.

– Pre04: Constitution de stocks nationaux de produits de santé et matériels de protection.

Mesure mise en place en situation 3A/3B par tous les ministères et notamment celui de la santé.

– Pre13: Produits de santé antiviraux : mise en forme pharmaceutique des produits en vrac.

Mesure mise en place en situation RAP/3A/3B/4A/4B/5A par le ministère de la santé.

– Pre20: Mise en œuvre des mesures de sécurisation des établissements de production et de stockage de moyens de protection et produits de santé, des établissements de santé, des pharmacies, des médecins de ville.

Mesure mise en place en situation RAP/4B/5A par tous les ministères et notamment celui de la santé. Cette mesure consiste notamment par une vérification des moyens de sécurité des officines par la police.

– Pre43 : Appel à la réserve sanitaire.

Mesure mise en place en situation 4B/5A par le ministère de l'intérieur et celui de la santé.

Lors de la stratégie générale de préparation et de réponse, il est recommandé une « utilisation optimale des réserves préalablement constituées de produits de santé

(antiviraux notamment, vaccin pré-pandémique, etc.), avec un souci de diversification permettant de substituer un produit qui se révélerait efficace à un autre qui le serait *de facto* moins. Le tout avec un maintien d'un approvisionnement adéquat en produits de santé, en matériels médicaux, en équipements de protection, etc. et un renforcement de la capacité de réponse par la mobilisation du corps de réserve sanitaire ». Ces recommandations correspondent aux mesures Pre02, Pre03, Pre04 et Pre13 du tableau de synthèse des mesures.

Lors de la stratégie sanitaire primaire : Freinage de la pandémie, il est recommandé une accélération du conditionnement pharmaceutique des antiviraux en vrac, une préparation de la distribution et de la reconstitution des stocks. Cela correspond à une accélération de la mesure « Pre13 » à la mesure « Pre20 ». Les mesures précédentes sont maintenues.

Lors de la stratégie sanitaire secondaire : réponse à la pandémie, en situation 6 (période pandémique) le recours aux antiviraux est recommandé. Cela correspond à la mesure Pre43 « Appel à la réserve sanitaire ». Le stock d'Etat préalablement constitué sera utilisé.

Toutes ces mesures ou recommandations ne précisent pas les quantités de stock à établir ni leur acheminement.

3.3.2. Recensement de différentes actions en rapport avec les antiviraux et/ou le plan national menées lors de la pandémie grippal

❖ Chronologie de la constitution des stocks d'antiviraux

Les médicaments antiviraux des stocks d'Etat ont été distribués par l'EPRUS aux pharmacies d'officine par l'intermédiaire des grossistes répartiteurs. Une partie du stock d'Etat a été fabriqué (oseltamivir PG 30 mg) par la Pharmacie Centrale des Armées (PCA). Chaque officine est rattachée à un grossiste désigné pour la pandémie par la Chambre Syndicale de Répartition Pharmaceutique et peut donc se réapprovisionner auprès de ce répartiteur (Annexe 2).

Un stock de 33 millions d'antiviraux et de plus d'un milliard de masques de protection a été géré par l'EPRUS. Les médicaments antiviraux acquis au niveau national, équivalent à 33 millions de traitements adultes, sont répartis comme ceci:

– 7.2 millions de boîtes de 10 comprimés de Tamiflu® 75mg gélule (Oseltamivir) ;

– 5.2 millions de boîtes de 5 comprimés d'Oseltamivir PG 30mg sécables destinés en priorité aux traitements pédiatriques ;

– 16 tonnes d'Oseltamivir en poudre équivalent à 16 millions de traitements pour adultes ;

– 9 millions de traitements de Relenza® poudre pour inhalation (Zanamivir).

La spécialité pharmaceutique Oseltamivir PG 30 ® a été fabriquée sur demande du ministère de la santé, à partir du principe actif fourni par le laboratoire Roche. L'Oseltamivir PG 30 ® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 24

novembre 2009, délivrée par l'Afssaps. La bioéquivalence entre le comprimé d'Oseltamivir PG 30® et la gélule de tamiflu® dosée à 30 mg d'oseltamivir a été démontrée. Les boîtes et les blisters d'Oseltamivir PG 30 ® ne comportent qu'une date de fabrication et pas de date de péremption. A ce jour, la péremption est de 1 an, elle pourra être augmentée par les autorités sanitaires en fonction des résultats des études de stabilité du produit. Les comprimés d'Oseltamivir PG® 30 mg sont adaptés à l'usage pédiatrique en raison de leur dosage, de leur forme comprimés sécables et facilement dispersibles dans l'eau [14].

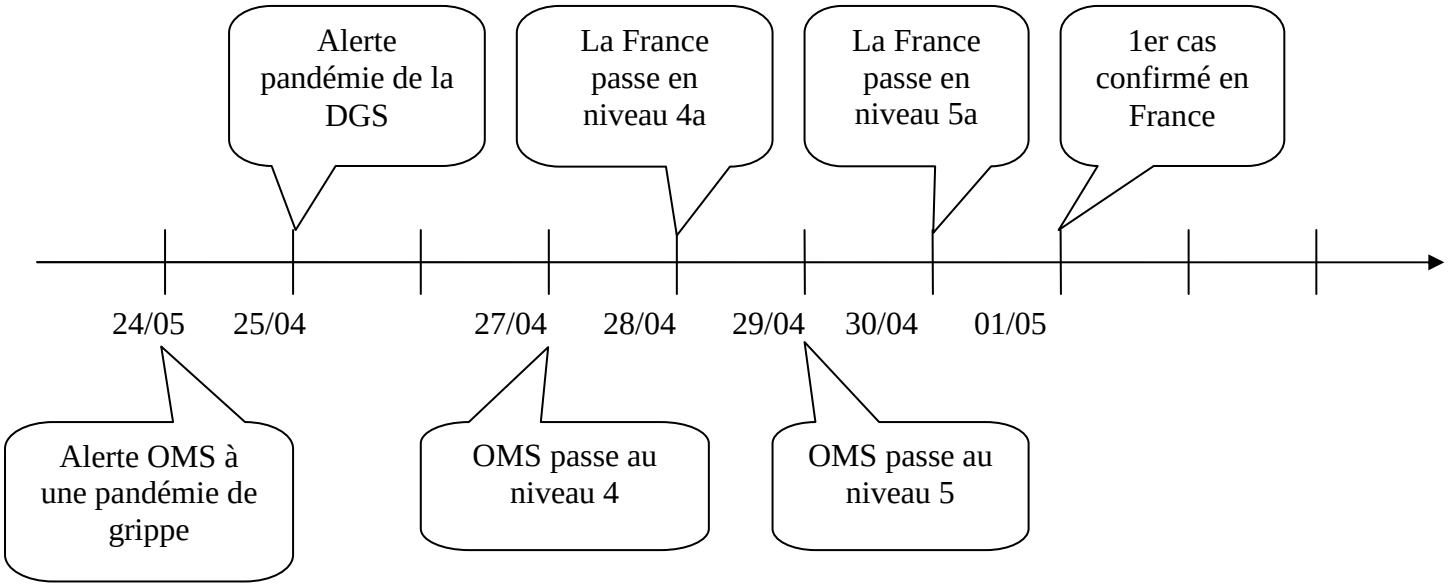
Le stock d'Etat d'antiviraux est également composé de zanamivir qui peut être utilisé en traitement post-exposition en respectant les précautions d'emploi liées à la présentation de ce produit sous forme d'inhalateur. Son usage est déconseillé chez les patients asthmatiques ou atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive [25].

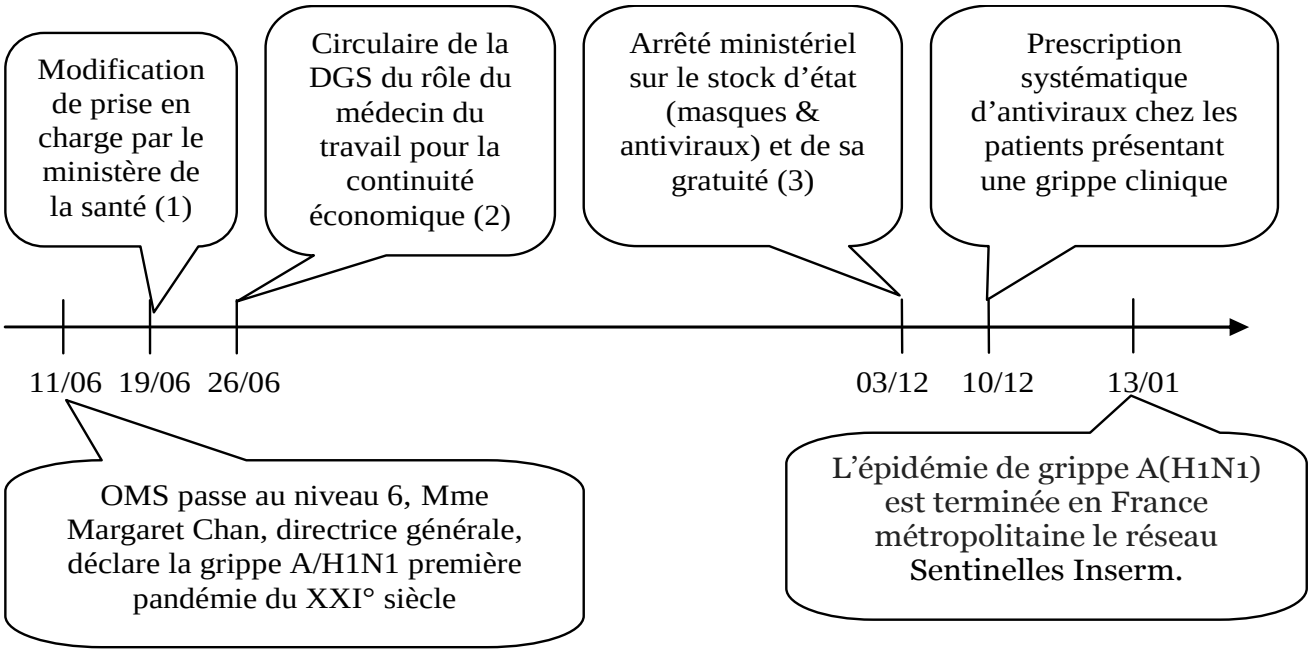
Le 4 mai 2009, la production d'Oseltamivir PG 30 mg est débutée par la Pharmacie centrale des Armées (PCA). (Figure n°19)

Le 19 juin 2009, le ministère de la santé réalise une modification de prise en charge des personnes atteintes par la grippe. Dès le lundi 22 juin, les personnes présentant des symptômes de grippe A(H1N1) continueront de se faire orienter vers les établissements hospitaliers équipés de consultations dédiées à la grippe [26].

Le 26 juin 2009, la Direction générale du travail rédige la Circulaire 2009/15 « relative au rôle des acteurs de la santé au travail en cas de pandémie grippale ». Cette circulaire prévoit des mesures d'hygiène, de constitution de barrière sanitaires ainsi que des modalités de traitement s'appuyant sur différentes fiches du plan national [27].

Figure n°19 : Chronologie des différentes actions de l'Etat français et de l'OMS face à la pandémie





Le 3 décembre 2009, un arrêté ministériel décrète la délivrance des antiviraux et des masques gratuits pour le patient.

L'arrêté, relatif à la distribution de kits destinés au traitement des patients atteints par le virus de la grippe de type A(H1N1), définit la rémunération des grossistes répartiteurs et des pharmaciens d'officine. Il va permettre au ministère de la santé et des sports de mettre en place la délivrance des antiviraux du stock d'Etat à un moment où la demande s'accentue du fait de l'épidémie de grippe A(H1N1) [27].

Il est en effet nécessaire de positionner ce stock dans les 22000 officines pharmaceutiques et d'informer les professionnels de santé concernés des nouvelles modalités de prescription, ce qui prendra quelques jours. Le stock d'Etat d'antiviraux fut positionné en pharmacies d'officine par le circuit des grossistes répartiteurs à partir du 21 décembre. Ce stock est composé de deux formes galéniques d'oseltamivir. Les experts recommandent d'utiliser préférentiellement l'oseltamivir en traitement curatif au zanamivir du fait de son action systémique et de la virémie probable lors de la primo infection chez les individus naïfs [28].

Pour le pharmacien d'officine, la tarification est effectuée en saisissant le code «KGP» sur la facture, ce qui déclenchera le paiement d'une indemnité par l'Assurance maladie fixée à 1€ HT. Le code "KGP" doit être saisi quelle que soit la délivrance effectuée, qu'il s'agisse d'un "kit" comprenant un traitement antiviral et une boîte de masques chirurgicaux, ou d'un traitement antiviral seul, ou de masques chirurgicaux seuls.

Le 10 décembre 2009, la DGS recommande la prescription systématique d'antiviraux chez les patients présentant une grippe clinique. La progression de la pandémie sur le territoire national, la circulation active et prépondérante du virus A(H1N1) et

l'augmentation du nombre d'hospitalisations et de formes graves, ont amené le ministère de la santé et des sports à modifier les recommandations de prescription des antiviraux. (Annexe 3)

❖ Les nouvelles recommandations sont les suivantes :

> La prescription systématique d'un traitement antiviral curatif à tous les cas suspects de grippe à virus A(H1N1). Cette modification est due:

- au nombre croissant d'hospitalisations et de formes graves, dont des sujets devant bénéficier d'une ECMO ;

- aux données disponibles qui montrent qu'une majorité de formes graves n'ont pas bénéficié de traitement antiviral curatif précoce et que les pays ayant appliqué une politique de traitement curatif généralisé ont notifiées moins de formes graves.

> De remplacer, en post exposition, le traitement en prophylaxie (à demi-doses pendant dix jours) par un traitement de type « préemptif » (à doses curatives et pendant cinq jours) car :

- dans le contexte épidémiologique actuel, lorsqu'il est administré en post exposition, le traitement en prophylaxie peut s'adresser à des sujets déjà infectés par le virus grippal, ce qui expose à un risque d'échec et/ou à un risque accru d'apparition de résistance aux antiviraux ;

- le recours à ce type de traitement est d'ores et déjà une réalité en pratique clinique (hors AMM) pour les raisons évoquées précédemment ;

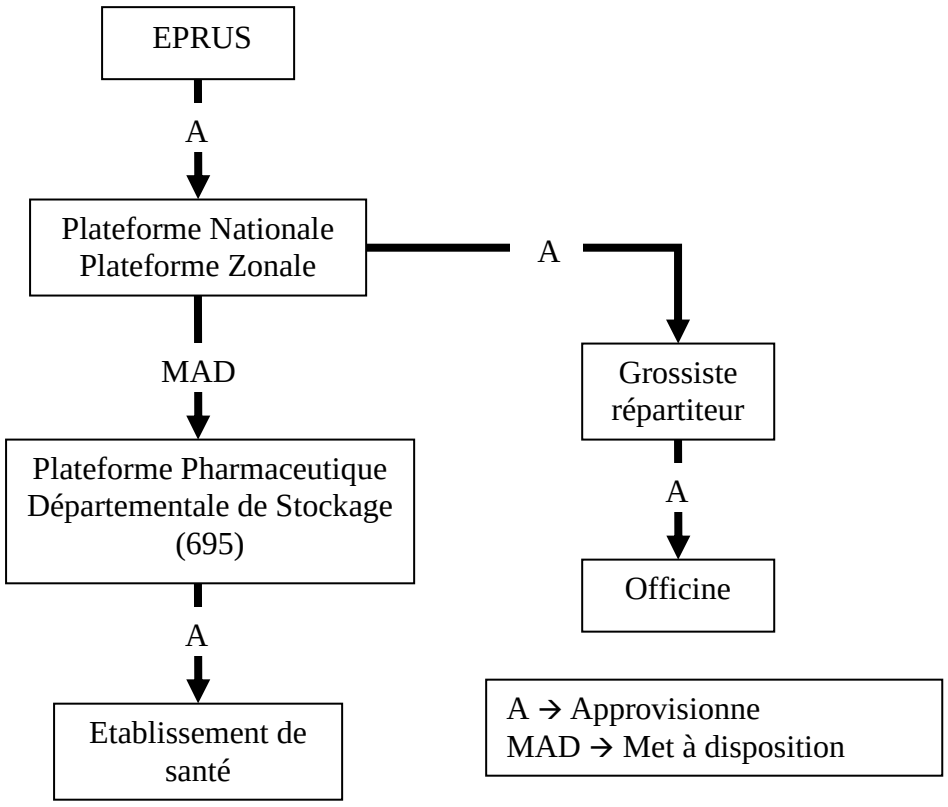
- cette recommandation existait déjà pour les nourrissons de moins d'un an dans la version du 12 août de la fiche d'utilisation des antiviraux (Annexe 4);

- dans les recommandations de l'Afssaps, il existe pour d'autres thématiques la mention « hors AMM et selon avis experts ».

> La prescription en post-exposition d'un traitement de type préemptif est réservé aux personnes ayant été en contact étroit avec un cas suspect et présentant un facteur de risque de grippe grave, notamment les femmes enceintes et les nourrissons de moins d'un an.

Le circuit des médicaments composant le stock d'Etat peut s'illustrer par le schéma suivant : (Figure n°20)

Figure n°20 : Circuit des antiviraux issus des stocks d'Etat



Les Plates-formes Pharmaceutiques Départementales de Stockage étant les Pharmacie d'usage intérieur (PUI) des établissements de santé siège de SAMU.

Les Préfets de zones, en s'appuyant sur les services de la DRASS déléguée de zone, sont chargés de la régulation du dispositif à l'intérieur de leur zone.

3.2.2.1. A l'officine

Le 21 décembre 2009, les stocks d'Etat arrivent à l'officine, correspondant à la mesure « Pre43 » du plan national qui doit être mise en place à partir de la situation 4B du plan national. Ce stock est acheminé aux officines par l'intermédiaire d'un grossiste répartiteur comme prévu dans la « Fiche C.7 - Distribution des produits de santé et des protections aux malades, 3. Acheminement et répartition ». Le grossiste répartiteur se fournit au niveau de plates-formes pharmaceutiques zonales.

A partir du 21 décembre 2009, uniquement les antiviraux issus du stock d'Etat doivent être délivrés. Les antiviraux issus du stock d'établissement des officines ne doivent pas être délivrés, sous peine de non-remboursement par la sécurité sociale.

Le stock d'amorce est composé de :

- 5 flacons de Relenza® (poudre pour inhalation en récipient unidose);
- 30 boîtes d'Oseltamivir PG 30 de 5 comprimés;
- 10 boîtes de Tamiflu® 75 mg de 10 comprimés.

Le réapprovisionnement est réalisé, à la demande, auprès du grossiste répartiteur qui a été désigné pour chaque officine dans le cadre du positionnement du stock d'Etat.

3.2.2.2. A l’hôpital

En mai 2009, les Plateformes Pharmaceutiques Départementales de Stockage reçoivent un stock d’Etat. Cette dotation initiale des stocks est calculée sur une base de période de sécurité égale au double de la durée nécessaire à son réapprovisionnement (temps nécessaire entre le départ de la commande et sa livraison) qui est de 7 jours sauf pour la Corse et outre-mer. Par exemple pour la PUI du CHU de Grenoble, qui est une Plate-forme Pharmaceutique Départementale de Stockage, la dotation d’amorce est de 300 boîtes de Tamiflu® 75 mg et de 100 Boîtes de Relenza®.

La gestion des stocks d’Etat de ces centres est réalisée par l’intermédiaire d’un système d’information à partir d’un site Internet :https://www.bilanlin.santé.gouv.fr , accès sécurisé avec un login et un mot de passe unique pour chaque centre. (Annexe 5)

Après avoir décrit le plan grippal et la place de l’oseltamivir dans ce plan, la partie suivante détaille les études cliniques sur l’oseltamivir ainsi que leurs limites.

4. Oseltamivir, études et limites

L'intérêt de santé publique, l'AMM, ainsi que l'opinion des acteurs du système de santé d'un médicament s'établissent à partir des études cliniques réalisées sur celui-ci. Les études cliniques peuvent avoir été réalisées par le laboratoire lui-même (pour l'AMM et le remboursement du médicament) ou être indépendantes.

Le choix de la mise à disposition de la classe thérapeutique des inhibiteurs de la neuraminidase, et notamment l'oseltamivir dans le plan grippal, peut se justifier par l'analyse des études cliniques réalisées. Il en est de même pour les conclusions de la commission de transparence pour son remboursement, ainsi que les différents opinions des acteurs du système de santé.

Les limites des études cliniques qui ont permis l'évaluation de l'intérêt de santé publique de l'oseltamivir influent indirectement sur les limites de son utilisation dans le plan grippal.

4.1. Les études cliniques

Plusieurs études cliniques ont été réalisées sur la classe thérapeutique des inhibiteurs de la neuraminidase. La plupart de ces études concernent l'oseltamivir (Tamiflu®) utilisé à différentes doses et le zanamivir (Relenza®), en traitement curatif ou prophylactique.

Il y a surtout les études qui ont permis l'évaluation de l'intérêt de santé publique du Tamiflu® par la commission de transparence de l'HAS (Haute Autorité de Santé).

Dans l'avis de la commission de transparence du 21 octobre 2009, en rapport aux différentes spécialités de Tamiflu® une partie est intitulée : « Réactualisation des données

disponibles depuis le précédent avis » (partie numéro 5). Dans cette partie, il est noté que l'avis de la commission de transparence de l'HAS se base sur 6 nouvelles études fournis par le laboratoire Roche Registration Ltd. [29] :

> Deux études observationnelles concernant la prise en charge d'une épidémie de grippe survenue en collectivité. Ces études rapportent l'utilisation du Tamiflu® en prophylaxie post-exposition ;

> Quatre études américaines rétrospectives sur des populations à risque dans lesquelles le Tamiflu® a été utilisée en traitement curatif de la grippe.

❖ Les deux études observationnelles

> **Étude numéro 1 :** Etude de Gaillat at al.: "Summer inflenza outbreak in a home for the elderly: application of preventive measures" [30]

Cette étude a été réalisée à l'occasion d'une épidémie de grippe survenue au mois d'août 2005 dans une maison de retraite à Annecy. L'épidémie a été favorisée par le confinement en espace climatisé pendant une période de canicule.

Cette étude a porté sur 81 résidents et 48 membres du personnel, avec une moyenne d'âge des résidents de 88 ans. Un syndrome grippal a été rapporté chez 32 résidents et 6 membres du personnel. Après identification du virus par un test de diagnostic rapide, les mesures prises ont été : isolement, port de masques, traitement curatif par Tamiflu® pour 19 résidents symptomatiques sur 32, et 5 membres du personnel symptomatiques sur 6. Un traitement prophylactique a été administré à 47 résidents et 42 membres du personnel non symptomatiques. L'épidémie a été terminée en 48 heures, cinq décès sont survenus, dont 2 personnes traités par le Tamiflu®.

> **Étude numéro 2 :** Etude de Vu et al.: “Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study” [31]

Cette étude rapporte un suivi de tolérance du Tamiflu® lors d’une épidémie dans une résidence de patients transplantés. Il s’agit d’une étude rétrospective décrivant une cohorte de 45 patients ayant bénéficié ou en attente d’une greffe de cellules souches hématopoïétiques séjournant dans une résidence spécialisée aux Etats-Unis. Les patients ont reçu un traitement prophylactique par Tamiflu® au cours d’une épidémie déclarée après 4 cas de grippe confirmés virologiquement en hiver 2002. Aucun nouveau cas de grippe n’a été diagnostiqué, ni aucun décès n’a été observé. La comparaison des événements indésirables entre les patients ayant reçu Tamiflu® et un groupe contrôle non traité lors des épidémies de grippe des années antérieures n’a pas permis d’identifier de différence significative.

Tableau VI : Tableau des résultats de l'étude numéro 2 [31]

Adverse event	Case patients		Control subjects	
	No. (%) of CTC grade 2–4 adverse events	No. (%) of CTC grade 3–4 adverse events	No. (%) of CTC grade 2–4 adverse events	No. (%) of CTC grade 3–4 adverse events
Symptom				
Nausea	14/45 (31)	4/45 (9)	13/45 (29)	2/45 (4)
Vomiting	9/45 (20)	3/45 (7)	8/45 (18)	2/45 (4)
Diarrhea	6/45 (13)	3/45 (7)	8/45 (18)	4/45 (9)
Bronchitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominal pain	6/45 (13)	4/45 (9)	3/45 (7)	1/45 (2)
Dizziness	1/45 (2)	0 (0)	1/45 (2)	1/45 (2)
Headache	1/45 (2)	1/45 (2)	0 (0)	0 (0)
Cough	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnia	2/45 (4)	0 (0)	3/45 (7)	0 (0)
Vertigo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	6/45 (13)	0 (0)	4/45 (9)	2/45 (4)
Laboratory criteria				
ANC	27/39 (69)	21/39 (54)	24/39 (62)	20/39 (51)
Platelet count	29/39 (74)	22/39 (56)	27/39 (69)	29/39 (74)
ALT level	4/19 (21)	2/19 (11)	0 (0)	0 (0)
AST level	5/39 (13)	3/39 (8)	3/30 (10)	0 (0)
Total bilirubin level	15/39 (38)	4/39 (10)	14/38 (39)	5/38 (13)
Creatinine level	5/39 (13)	1/39 (3)	8/39 (21)	0 (0)

NOTE. ALT, alanine aminotransferase; ANC, absolute neutrophil count; AST, aspartamine aminotransferase; CTC, National Cancer Institute Common Terminology Criteria.

Pour ces deux études, étant donné la faible taille des cohortes, les conclusions obtenues ne sont statistiquement pas significatives.

❖ Les quatre études rétrospectives

> **Étude numéro 3:** Etude de Pedro et al. “Effects of Oseltamivir on Influenza-Related Complications in Children With Chronic Medical Conditions”. [32]

Dans cette étude, c’est l’efficacité du Tamiflu® sur la réduction de survenue de complication sur les enfants à risque qui est évaluée.

Elle utilise la base de données américaine « Thomson Reuters MarketScan ». Sur 6 saisons grippales successives, le Tamiflu® a été prescrit à 1 634 enfants à risque de complications (diabète, cancers, asthme, maladies neurologiques et neuromusculaires, insuffisance rénale, transplantation d’organe, VIH, etc…) et ayant la grippe. Ces enfants ont été comparés à 3 721 enfants à risque de même complication ayant eu la grippe sans avoir été traités par un traitement antiviral.

Les résultats sont les suivants : Réduction du risque relatif de survenue de complications et d’hospitalisations liées à la grippe avec le Tamiflu® chez des patients et des adolescents à risque à 14 jours [IC 95%] et à 30 jours [IC 95%]. (Tableau VI)

Tableau VII : Tableau des résultats de l’étude numéro 3

Type de pathologie	RR à 14 jours	IC à 14 jours	RR à 30 jours	IC à 14 jours
Maladies respiratoires autres que pneumonie	0,74	[0,63 ; 0,87]	0,87	[0,77 ; 0,97]
Otites moyennes et leurs complications	0,69	[0,48 ; 0,99]	0,70	[0,53 ; 0,92]
Toutes causes d’hospitalisation	0,33	[0,13 ; 0,83]	0,49	[0,27 ; 0,89]

> **Étude numéro 4 :** Etude de Madjid et al. “The influence of oseltamivir treatment on the risk of stroke after influenza infection” [33]

Il s’agit d’une étude qui évalue l’impact du Tamiflu® lors de la survenue d’un accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire sur les personnes âgées de plus 65 ans non institutionnalisées.

Dans cette étude réalisée aux Etats-Unis 1 190 patients grippés de plus de 65 ans ayant reçues du Tamiflu® ont été comparés à 7 392 patients grippés de plus de 65 ans non traités par antiviral. Le Tamiflu® a été associé à une réduction significative du risque relatif d’accident vasculaire cérébral de 51% à 1 mois chez les plus de 65 ans (RR=0,49 - IC95% [0,27 ; 0,91]).

> **Étude numéro 5 :** Etude de Ward Casscells et al. “Use of Oseltamivir After Influenza Infection Is Associated With Reduced Incidence of Recurrent Adverse Cardiovascular Outcomes Among Military Health System Beneficiaries With Prior Cardiovascular Diseases”. [34]

Cette étude évalue l’incidence d’événements cardiovasculaires chez les personnes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires.

Dans cette étude réalisée aux Etats-Unis au sein d’une population militaire, issue de la base donnée « US military health system data base », 6 771 patients adultes grippés ayant reçues du Tamiflu® ont été comparés à 30 711 patients grippés non traités par antiviral. Le taux de survenue d’événement cardiovasculaire a été significativement plus faible (8,5%) dans le groupe traité par le Tamiflu® que dans le groupe contrôle (21,2%) ($p<0,005$).

> **Étude numéro 6:** Etude de Orzeck et al. " Oseltamivir and the Risk of Influenza-Related Complications and hospitalizations in patients with diabetes". [35]

Ce sont les complications liées à la grippe chez des patients diabétiques qui sont évalués dans cette étude. Cette étude est réalisée aux Etats-Unis. elle est issue de la base donnée « Thomson Reuters MarketScan ». Au cours de 6 saisons grippales successives, 2 919 patients et 6 171 patients à risque de complications ayant reçues du Tamiflu®. Le Tamiflu® a été associé à une réduction significative du risque d'infections respiratoires autres que pneumonie 14 jours après le début du traitement (RR 0,83 ; IC95% [0,73 ; 0,93]) et d'hospitalisations (toutes causes excepté la pneumonie) (RR 0,70 ; IC95% [0,52 ; 0,94]).

❖ La méta-analyse Cochrane

Une méta-analyse portant sur les inhibiteurs de la neuraminidase est publiée dans Cochrane « Database of Systematics Reviews » (IF : 4.654[3]), elle a été réalisée par la Cochrane Collaboration. (Annexe 6)

L'objectif de cette méta-analyse est d'évaluer les effets des inhibiteurs de la neuraminidase dans la prévention de la grippe, ainsi que dans la transmission et les complications de la grippe chez les adultes en bonne santé et d'estimer la fréquence des effets indésirables. Cette étude porte sur l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de la neuraminidase dans le traitement et la prévention de l'infection grippale. Cette méta-

[3] Impact Factor (IF) ou le facteur d'impact est un outil pour coter, évaluer, et comparer des journaux. Ce Facteur d'impact représente, pour une année donnée, le rapport entre le nombre de citations sur le nombre d'articles publiés par un journal, sur une période de référence de deux ans. Il mesure donc la fréquence moyenne avec laquelle l'ensemble des articles de ce journal est cité pendant une durée définie. C'est un indice de mesure rétrospective de l'impact à relativement court terme. Il est aujourd'hui utilisé pour l'évaluation des publications scientifiques. Plus l'indice est élevé et plus les articles de cette revue servent de référence à long terme, et plus cette revue peut être considérée comme fondamentaliste. [36]

analyse permet d'obtenir une vision d'ensemble sur cette classe médicamenteuse. [37] (Annexe 7)

Les auteurs concluent que les inhibiteurs de la neuraminidase ne devraient pas être utilisés dans le contrôle de la grippe saisonnière de routine en raison de leur faible efficacité. Dans d'autres contextes, tel que grave épidémie ou pandémie, les auteurs les recommandent à condition que d'autres mesures de santé publique soient simultanément appliquées [37].

Les conclusions de ces études sont donc en faveur de l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase lors de pandémie de grippe.

4.2. Les limites des études cliniques

Les études précédemment citées présentent des biais. Ces biais mettent en doute la fiabilité et la pertinence clinique des résultats de ces études. Cela concerne aussi bien les études fournies par le laboratoire Roche pour le renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables que la méta-analyse réalisée par la Cochrane collaboration.

❖ Analyse des études rétrospectives fournies par Roche décrites dans l'avis de la commission de transparence du 21 octobre 2009 en rapport aux différentes spécialités de Tamiflu®

Les limites des quatre études rétrospectives sont illustrées dans l'article du journal British Medical Journal (IF= 12,827 en 2008) [38].

Cet article explique que l'interprétation des études reste difficile. Des différences de co-morbidité et de répartition géographique entre les différents groupes sont présentes dans plusieurs études. Il semble probable que certains patients ont été inclus dans plus d'une étude, ce qui porte atteinte à la capacité de ces études à fournir des estimations indépendantes. Cela constitue un biais de recrutement. La généralisation des résultats de l'employeur qui finance des bases de données de l'assurance maladie peut également être présentée comme un conflit d'intérêt.

> Étude numéro 3 : Dans cette étude, c'est un biais de sélection qui est évoqué, les groupes ne sont pas comparables initialement. L'étude présente des différences de situation géographique et d'âge entre les groupes et il n'y a aucune différence significative dans la co-morbidité entre les groupes de référence.

> Étude numéro 4 : Cette étude présente des différences d'âge et sexe entre groupes. Les taux de co-morbidité sont plus hauts (Accident Ischémique Transitoire ou Accident vasculaire Cérébral) dans le groupe témoin.

> Étude numéro 5 : La co-morbidité, la localisation géographique, les différences d'âge ainsi que la préexistence de maladie respiratoire antérieures non examinées ne sont pas indiquées ce qui est critiquable.

> Étude numéro 6 : Les autres co-morbidités ainsi que le statut du diabète ne sont pas présentées. Les données sur le statut diabétique ne sont pas disponibles pour tous les patients, et cela pourrait influer sur les résultats donnés par l'étude. Des différences de situation géographique, d'âge et de sexe sont présentes entre les groupes. (Annexe 8)

❖ Mise à jour de l’étude Cochrane publié dans le British Médical Journal (Annexe 9)

Dans le BMJ du 8 Decembre 2009, est publié l’article intitulé : “Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis » [37, 39].

Les données sont issues du registre central Cochrane des essais contrôlés (Cochrane Library 2009, numéro 2). Ce registre recense les cas d’infection respiratoire aiguë, (Medline (1950-août 2009), Embase (1980-août 2009)), ainsi que les données de pharmacovigilance post-commercialisation.

20 essais ont été inclus: quatre en prophylaxie, 12 en traitement, et quatre en prophylaxie post-exposition.

La conclusion tirée de l’article est que les inhibiteurs de la neuraminidase ont une efficacité modeste contre les symptômes de la grippe chez les adultes en bonne santé. Ils devraient plutôt être considérés comme une option pour réduire les symptômes de la grippe saisonnière. De plus le manque de données ne permet pas de déterminer son efficacité pour l’utilisation de l'oseltamivir en prévention. Des essais randomisés indépendants sont nécessaires pour dissiper ces incertitudes [39].

❖ Nouvelle version de l’étude Cochrane (Annexe 10)

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont recommandés contre l'influenza et ses complications aussi bien dans les années inter-pandémiques et que lors d’une pandémie. Au vu des critiques concernant l’étude Cochrane, ainsi que l’évolution de l’utilisation de l’oseltamivir, une deuxième évaluation des effets des inhibiteurs de la neuraminidase a été

réalisée par la Cochrane collaboration «Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 » [39].

L’objectif de cette nouvelle version de méta-analyse reste identique à la précédente, entre autre :

- l’évaluation des effets des inhibiteurs de la neuraminidase dans la prévention, le traitement, la transmission, et les complications de la grippe chez les adultes en bonne santé ;
- l'estimation de la fréquence des effets indésirables.

Les critères de sélection des essais sont :

- essais randomisés (ECR) ou quasi-randomisés ;
- essais contrôlés par placebo ;
- essais comprenant des adultes sains exposés à la grippe d'origine naturelle ;
- essais issue du registre central Cochrane Controlled Trials (CENTRAL) (La Bibliothèque Cochrane 2009, numéro 3) qui contient les infections respiratoires aiguës Groupe spécialisé Register, MEDLINE (1950 à août 2009) et EMBASE (1980 à août 2009).

Cette fois les données ne proviennent ni des fabricants contactés, ni des chercheurs ou auteurs d'étude évaluée comme cela a été lors de la première méta-analyse.

Comme la précédente méta-analyse de 2006, celle-ci est structurée par des comparaisons oseltamivir *versus* placebo dans la prophylaxie, pour le traitement ainsi que les effets indésirables, avec une nouvelle subdivision en fonction des résultats et de la dose.

Les auteurs ont rencontré de nombreuses incohérences dans les données disponibles, suivies d'une incapacité à accéder aux données des études de façon adéquate. Ce qui a eu pour conséquence de réviser la confiance des auteurs de la précédente méta-analyse sur l'oseltamivir. Des essais cliniques randomisés indépendants sont nécessaires pour dissiper ces incertitudes.

Cette partie illustre que les différentes études réalisées fournies par le laboratoire Roche à la Commission de transparence, ainsi que la première méta-analyse de Cochrane qui en a découlé, sont vivement critiquées. Les conclusions tirées sur l'efficacité de l'oseltamivir sont basées sur des données incomplètes. Cela a amené à établir une nouvelle version de la méta-analyse de Cochrane.

Que ce soit dans les critiques faites dans le BMJ ou dans la deuxième méta-analyse de Cochrane, il est retrouvé la même conclusion : des essais cliniques randomisés indépendants sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'oseltamivir.

Ces critiques, ainsi que la mise à jour de la méta-analyse de Cochrane, sont postérieures à la réalisation du plan national de prévention et de lutte «Pandémie grippale». Une réévaluation de son utilisation dans le plan grippal ou une modification de ce plan en se qui concerne les antiviraux serait peut-être nécessaire.

Après l'analyse des différentes études, la partie suivante dresse un bilan sur l'oseltamivir ainsi que sur les mesures mises en œuvre.

5. Bilan de l’oseltamivir dans le plan grippal

5.1. Problèmes rencontrés et modifications apportées lors de la pandémie

5.1.1. Pour l’oseltamivir, lui-même

5.1.1.1. L’oseltamivir en pédiatrie

- Les indications

Le Tamiflu® (oseltamivir) est indiqué chez l’adulte et chez l’enfant de plus de 1 an pour le traitement curatif et post-exposition la grippe.

Concernant les enfants de moins de 6 mois, les recommandations émises en mai 2009 par l’EMEA permettent l’utilisation de l’oseltamivir lors d’une situation de pandémie de phase 6 [40].

Concernant les enfants de 6 mois à 1 an, le Comité des médicaments à usage humain de l’EMEA a donné un avis favorable en juillet 2009 à l'extension de l’AMM pour l'indication en traitement curatif dans un contexte de pandémie quelque soit sa phase. Cette modification d’AMM est en attente de notification de la décision de la Commission Européenne.

L’oseltamivir n’a donc obtenu l’indication chez les enfants de moins de 1 an que lorsque la pandémie s’est présentée, la situtation aurait pu être anticipée.

- La solution buvable

Durant cette pandémie, l’Afssaps établit des recommandations en Août 2009 sur l’usage de la solution buvable de Tamiflu®, chez les nourissons de moins de 1 an.

Les difficultés d'approvisionnement de la préparation buvable à 12 mg/ml du laboratoire Roche sont à l'origine de ces recommandations.

En l'absence de disponibilité de la solution buvable à 12 mg/ml d'oseltamivir, une préparation extemporanée buvable à 10 mg/ml peut être préparée à partir des gélules de Tamiflu® à 75 mg, 45 mg ou 30 mg déjà commercialisées en France.

Les modalités de préparation de la solution à 10 mg/ml d'oseltamivir sont décrites par l'Afssaps dans la « Fiche sur la réalisation par le pharmacien d'officine de préparations magistrales issues du déconditionnement de spécialités pharmaceutiques » [41] (Annexe 4).

Cette solution présente l'inconvénient d'être obligatoirement conservée dans le récipient au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) et devra dans ce cas être utilisée au maximum dans les 11 jours qui suivent sa préparation.

La solution buvable a un goût amer. Pour masquer le goût du produit, il est conseillé de mélanger le volume prélevé avec la seringue dans un second récipient avec une petite quantité d'eau sucrée ou d'aliments sucrés (compote).

Le manque d'information communiqué auprès des officines a incité les pharmaciens à démarcher eux-mêmes l'Afssaps pour connaître les modalités de préparation de la solution buvable.

5.1.1.2. Notices du Tamiflu® 75 mg et de l'Oseltamivir PG® 30 mg

Les notices de Tamiflu® 75 mg et d'Oseltamivir® PG 30 ont été distribué séparément des boîtes, ce qui amene des interrogations sur la raison de cette dissociation. En effet, des dispositions spécifiques ont été prises au sujet des notices de Tamiflu® 75 mg et d'Oseltamivir PG® 30. L'évolution de l'AMM de ces médicaments a rendu obsolète les

notices contenues dans les boîtes. Les versions actualisées de ces notices ont été fournies aux pharmaciens séparément pour être remises aux patients lors de leur dispensation. Lors des réapprovisionnements, les pharmaciens ont veillé à commander les nouvelles notices avec un code ACL spécifique [42].

Cette décision de délivrer séparément les notices des médicament présente un risque de mauvaise observance.

5.1.1.3. Problème de date de péremption

En janvier 2006, trois ans après le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), la grippe aviaire est la pandémie qui inquiète le monde. Le risque d'une transmission interhumaine du virus est craint mais n'arrivera pas. L'OMS fera état de 245 morts avérées en 2008 [43].

Ne possédant aucun vaccin, la France achète dès 2004, des masques et des antiviraux. Début 2007, elle a alors constitué un stock de plusieurs centaines de millions de masques de protection ainsi que 33 millions de doses d'antiviraux (24 millions de Tamiflu® et 9 millions de Relenza®). Devant l'absence d'épidémie, la France se retrouve avec un stock considérable d'antiviral non utilisé [44].

En novembre 2005, lors d'une réunion de la mission d'information sur la grippe aviaire à l'Assemblée nationale, le président du laboratoire Roche explique que « les gélules qui sortent de l'usine ont un délai de péremption de cinq ans ». Or le stock acheté en 2004 sera périmé en 2009. L' EMEA recommande que les gélules déjà sur le marché puissent être utilisées jusqu'à deux ans après leur date de péremption en cas de pandémie déclarée. Les premières doses d'antiviraux achetées pourront ainsi profiter de cette extension et ne seront périmées qu'en 2011, sous réserve d'une autre extension de la date

de péremption. Tous ces problèmes de date de péremption ont créé une méfiance au sein des acteurs du système de santé ainsi que de la population [45]. D'autant qu'aucune étude évaluant la stabilité de la spécialité avec l'extension de la date de peremption n'a été établie par le laboratoire Roche.

Les boites et les blisters d'Oseltamivir PG® 30 mg fabriqués par la suite ne comportent qu'une date de fabrication et pas de date de péremption. Fin 2009, la péremption administrative est déclarée à 1 an. Ces boîtes risquent une utilisation après péremption avec une stabilité et une efficacité thérapeutique non garantie.

5.1.1.4. Résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase

Un premier cas de résistance du nouveau A(H1N1) a été diagnostiqué le 29 juin 2009. Le premier patient pour lequel ce traitement s'est avéré inefficace est un danois. Selon l'Institut danois de sérologie, l'homme avait été en contact étroit avec une personne malade et avait reçu un traitement préventif de Tamiflu®. Il avait malgré tout contracté l'infection virale et avait dû être soigné avec un autre antiviral le Relenza® (zanamivir). Pour autant l'utilisation en cas de pandémie est essentiellement fondée sur les résultats des modèles mathématiques. Si le Tamiflu® est loin d'être un médicament miracle au niveau individuel, il pourrait avoir un effet majeur au plan collectif en réduisant la probabilité de transmission et en diminuant le caractère contagieux des personnes grippées et traitées. C'est d'ailleurs l'objectif de l'utilisation massive du Tamiflu® au début de la pandémie.

Mais le risque de résistance est augmenté par une utilisation massive de l'antiviral [46].

5.1.1.5. Effets indésirables graves suspectés

Avec l'utilisation en masse de l'oseltamivir, plusieurs effets indésirables graves sont maintenant suspectés.

Dans sa réponse au BMJ, Rokuro Hama, directeur de l'institut japonais de pharmacovigilance, énumère des effets indésirables graves suspectés [54] :

- réactions psychotiques et psychiatriques graves ;
- complications rénales et diabétiques ;
- aggravation du risque vital en cas d'hyperstimulation du système immunitaire (hypercytokinémie) fréquente dans la grippe à l'origine de complications graves ;
- aggravation du risque vital en cas de maladies préexistantes (apnée du sommeil, dépressions respiratoires, insuffisances hépatiques graves, etc…) pouvant entraîner une accumulation toxique d'oseltamivir dans l'organisme ;
- augmentation des décès observée aux USA chez des femmes enceintes.

5.1.2. Dans la stratégie mise en place

5.1.2.1. Le stock d'Etat

Entre le 1er octobre 2009 et le 26 mars 2010, le nombre de boîte d'antiviraux délivré est de :

> 1 122 281 boîtes pour le Tamiflu® (gélules dosées à 30 mg, 45 mg et 75 mg) ;

> 440 428 boîtes pour l'Oseltamivir® PG® (distribué depuis le 21 décembre) ;

> 117 461 boîtes pour le Relenza®

Une boîte de Tamiflu®, d'Oseltamivir PG® ou de Relenza® correspond à une cure totale de traitement, qu'on appelera « dose ». Le nombre de dose d'antiviraux délivrés est de 1 680 170 doses. Cela correspond à 5 % du stock d'Etat initialement constitué de 33 millions de doses par l'EPRUS [47].

L'EPRUS a constitué un stock d'Etat d'antiviral supérieur à la prévision maximale du nombre de malades. Cette prévision est estimée à 20 millions, ce qui appuis l'incohérence de la quantité commandé par l'EPRUS et le calcul de l'estimation du stock Etat [48].

5.1.2.2. Coût de la gestion de la pandémie

La pandémie a coûté plus de 2 milliards d'euros. Selon un rapport sénatorial sur le projet de financement de l'Assurance-Maladie en 2010, le coût total a été estimé à 2,2 milliard d'euros [49]. (Tableau VIII)

Tableau VIII : Tableau des différents coûts de la pandémie

Achat de 94 millions de vaccins	869 millions d’euros
Campagne de vaccination	35,8 millions d'euros
Acquisition de respirateurs	5,8 millions d'euros
Achat d'antiviraux	20 millions d'euros
Achat de masques	150,6 millions d'euros
Dépenses logistiques	41,6 millions d'euros
Indemnité pour le personnel de santé réquisitionné	290 millions d'euros
Frais d'information et à la campagne de communication	59,6 millions d'euros
Frais liés à l'organisation territoriale de la campagne de vaccination	100 millions d'euros
Consultations de médecins et prescription de médicaments	375 à 752 millions d'euros
TOTAL	**1947,4 à 2324,4 millions d'euros**

5.1.2.3. Les officines se sentent « spoliées »

A partir du 21 décembre 2009, les officines ne doivent délivrer que le Tamiflu® issu du stock d'Etat. La délivrance est indemnisée à l'officine à la hauteur de 1 euro hors taxe. Cette indemnité forfaitaire a été déterminée sans aucune concertation avec les pharmaciens.

Les réclamations des pharmaciens d'officine se portent sur :

> La rémunération de la délivrance de Tamiflu® issu du stock d'Etat. Cela revient à 1 euro tandis que la marge réalisée par la délivrance de Tamiflu® issu du stock normal est de l'ordre de 5,60 euros. Le président de la commission économie de la FSPF (Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France), Philippe Besset dénonce cette décision. « Le cabinet de la ministre s'est vraisemblablement basé sur la rémunération perçue par les pharmaciens pour la dispensation préventive des comprimés d'iode autour des centrales nucléaires telle qu'elle avait été définie il y a cinq ans. Seulement, la situation actuelle n'est en rien comparable. Nous n'avons jamais refusé que le réseau des officines soit mis à disposition dans les cas d'événements exceptionnels, et d'ailleurs nous délivrons gratuitement des masques depuis juillet dernier. Mais là, nous ne sommes pas dans ce cas de figure. » [50]

> Le stock de Tamiflu® de l'officine hors stock d'Etat. Ce stock ne peut plus être délivré après le 21 décembre 2009 et reste en stock dans l'officine.

> Le rôle du pharmacien d'officine. Il exerce un rôle de liaison entre le système de santé et la population. Un rôle plus important pourrait lui être attribué en situation exceptionnel et une indemnisation de cet acte pourrait être évaluée.

5.1.2.4. Problèmes de communication

Différents problèmes dans la communication de la gestion de la crise par l'Etat apparaissent. Ces problèmes sont retrouvés envers la population générale et les acteurs du système de santé.

La psychose mondiale propagée par les médias à propos de la pandémie montre le pouvoir et l'importance des grands groupes de presse. Cela a engendré une montée de la méfiance au sein de la population et des acteurs du système de santé. L'information transmise par l'Etat est étouffée par la quantité d'informations propagées par les média ; L'exemple de la vaccination : les acteurs de santé ont eu du mal à percevoir le message gouvernemental, parasité par les informations d'opposition à la vaccination relayées par les média.

Des réactions négatives (déni, panique, fatalisme, rejet) ont été observées lors de la mise en place des différentes mesures. Tout comme des réactions positives et solidaires que l'Etat doit mobiliser et encourager. Ces sentiments peuvent être anticipés. Il faudrait que les mesures obligatoires mise en place soient vécues comme des éléments temporaires de salubrité et non comme des contraintes.

Les méthodes de communication du gouvernement n'ont pas été optimales. L'information diffusée a été importante et sa diffusion s'est faite sur les différents sites internet gouvernementaux ou d'agences sanitaires. Le travail de repérage, d'appropriation et de synthèse de cette information a été difficile pour les acteurs du système de santé et pour la population. D'une manière générale, la transmission de l'information doit passer par l'élaboration d'outils simples. Des informations inutile ou déjà acquise, ont dilué le flot d'information, ce qui a masqué les informations essentielles.

Le plan national lui-même et ses fiches techniques furent perçus comme des documents lourds et complexes pour une appropriation directe.

L’ampleur des actions mises en œuvre ne correspond pas à l’ampleur finale de la pandémie. Cela diminue le sentiment de pertinence des actions de l’Etat envers les pandémies futures, ce qui rend la communication difficile. L'adhésion de la population à la politique menée est aujourd'hui fondamentale, la vaccination contre le virus A(H1N1) en est un exemple. Les pouvoirs publics doivent s'adapter à ce nouveau contexte, et trouver de nouveaux moyens pour que la société civile puisse s'exprimer. Prendre des décisions ne suffit plus, encore faut-il qu'elles soient partagées et acceptées. Si ces décisions ne comportent pas d'obligation, ce qui est le cas pour la vaccination qui reste une décision individuelle, les pouvoirs publics doivent faire particulièrement preuve de persuasion.

5.2. Les autres méthodes de gestion de la pandémie

Action à l'étranger

Au niveau mondial, ces commandes diverses de vaccins ou d'antiviraux portent sur des chiffres impressionnants. En France, les dépenses sont de plus de deux milliards d'euros.

A l'étranger, les financements sont conséquents. En Espagne, par exemple, le gouvernement a dépensé 333 millions d'euros pour la lutte contre la pandémie. (Tableau IX)

Au niveau mondial, plus d'un milliard de doses de vaccin ont été commandées dans l'hémisphère Nord lors de l'apparition du virus A/H1N1, pour un montant de quelque 10 milliards d'euros. Le secteur de la production de vaccins a ainsi générer 20 milliards de dollars de chiffre d'affaires à l'horizon 2012.

Les ventes ont été multipliées par 12 au deuxième trimestre 2009 par rapport au deuxième trimestre 2008. Le chiffre d'affaires généré par ces ventes s'éleve à plus de 1,3 milliard d'euros en 2009. Une partie des profits sera reversée à l'américain Gilead, découvreur de la molécule.

Novartis, qui a débuté avec les études cliniques en juillet, prévoit de fournir 100 millions de doses de vaccin d'ici la fin 2009.

Les ventes de Relenza® ont été relancées, alors que ce médicament allait être abandonné du fait de ses contraintes d'utilisation par voie nasale. [51]

Tableau IX : Tableau des stocks constitués à l'étranger (avant l'apparition du virus A/H1N1) [52]

	Antiviraux	Masques	Vaccins
Espagne	500.000 traitements au niveau central - les régions financent leurs propres stocks (20 % de la population)	Stocks constitués par les communautés (masques FFP2 et masques chirurgicaux)	n.d
Royaume-Uni	33,5 millions de traitements (50 % de la population)	n.d	n.d
Luxembourg	Nombre de traitements permettant de couvrir 100 % de la population	2 millions (masques FFP2 et chirurgicaux)	450.000 vaccins pré-pandémiques et réservation de 20.000 doses de vaccins pandémiques
Belgique	n.d	n.d	Réservation de vaccins pandémiques pour toute la population
France	33 millions de traitements (25 % de la population)	1 milliard de masques chirurgicaux et 537 millions de masques FFP2	2,6 millions de doses de vaccins pré-pandémiques

n.d : non déterminé

Dans plusieurs pays comparables à la France, on retrouve des approches semblables : définition de plans ambitieux de vaccination ; définition de catégories prioritaires lorsque les vaccins ne peuvent pas être produits suffisamment rapidement ; mise à disposition de

vaccins différents ; affirmation du caractère volontaire de la vaccination ; financements publics importants ; constitution de stocks de précaution.

Mais on relève aussi des choix différents, qui concernent notamment les techniques de production des vaccins (avec ou sans adjuvant, administrés par piqûre ou en spray) et surtout l'organisation même de la vaccination.

Les différences sont marquées entre l'Union européenne et les Etats-Unis, tant au niveau des choix effectués qu'à celui des procédures d'autorisation qui restent spécifiques.

D’une manière très rapide, on peut remarquer qu'en Grande Bretagne, a été menée une politique différente de distribution des médicaments, mais que l'on a assisté à des réactions semblables de personnel soignant hostiles à la vaccination.

En Belgique, les médecins ont été à la fois vaccinateurs, prescripteurs et distributeurs de Tamiflu®.

DISCUSSION

La grippe A(H1N1)v s'est révélée au printemps, arrivant du Mexique et non de l'Asie comme auparavant. Il a fallu lutter contre ce nouveau virus, de recombinaison à la fois humaine, porcine et aviaire contre lequel il n'existait pas de vaccin. Ce nouveau virus inquiète car il se transmet de manière interhumaine avec une grande contagiosité. L'Etat français s'est dit prêt à affronter cette pandémie.

Cette pandémie ne fut pas aussi importante que dans les prévisions. Il ressort de nombreux problèmes dans la gestion de cette pandémie. Chronologiquement trois périodes se distinguent.

La première période correspond aux premiers mois de la pandémie. A ce moment là, les commandes de vaccins réalisées par l'EPRUS n'apparaissent pas excessives. Dans ce contexte et avec toutes les incertitudes sur le devenir de la pandémie, les critiques n'apparaissent pas encore.

La deuxième période correspond à la mise en place des traitements antiviraux, des masques et du plan de vaccination. Elle débute à la fin de l'été 2009. Cette étape est celle qui prête le plus à débat, notamment dans le choix des modalités retenues pour la campagne de vaccination. Dès la fin août, la diffusion de la grippe dans l'hémisphère sud s'annonce plus légère. La grippe atteint moins de personnes que prévue dans les différentes estimations en Argentine, Australie et Nouvelle Zélande. Ce constat aurait dû faire réviser les prévisions de la diffusion de la pandémie en France métropolitaine. Des questions se posent :

- L'organisation de débats dès la rentrée avec les professions médicales sur une mise en œuvre adaptée, plus souple et évolutive du « plan pandémie » n'aurait-elle pas permit d'adapter les actions mises en œuvre ?

- Quelles ont été les conditions établies pour réaliser les commandes de vaccin ou antiviraux?
- La communication directe, avec la population, et indirecte, entre l'Etat et les professionnels de la santé, aurait-elle pu être plus riche et mieux organisée ?
- Les deux professions médicales quasiment oubliées par les autoritées : pharmacien et infirmier, auraient-elles pu contribuer d'avantage à gérer cette pandémie ?

La troisième période correspond à la normalisation de la situation. Elle apparaît dès les premiers jours de janvier 2010. Elle offre l'occasion de dresser un bilan notamment sur l'échec de la campagne de vaccination. Il est établi par la même occasion les bases de la politique à mener si le retour d'une telle pandémie venait à se reproduire.

Plusieurs limites sont à observer dans l'utilisation des antiviraux durant cette pandémie. Les antiviraux luttant contre la grippe sont peu nombreux. Les limites de l'utilisation de l'oseltamivir apparaissent avant l'arrivée de la grippe A(H1N1)v. Le laboratoire Roche avait même envisagé d'en arrêter la production. Le Zanamivir (Relenza®), autre spécialité disponible, est difficile d'utilisation par son mode d'administration inhalée. Les nouvelles molécules issues de la recherche clinique se font quant-à-elles longuement attendre.

La seule solution médicamenteuse curative à disposition des prescripteurs reste l'oseltamivir. Ces derniers ne le prescrivent pourtant pas toujours de façon optimale. Cette spécialité n'est efficace en curatif que s'il est prescrit dans les 48 heures suivant l'apparition de l'infection.

Durant les trois périodes décrites précédemment, on distingue les limites de l'utilisation de l'oseltamivir.

Durant la première période, c'est l'intérêt de l'oseltamivir qui est contesté. Les résultats rendus par la commission de transparence concernant l'ISP montrent qu'il est faible en prophylaxie post-contact et absent en traitement curatif de la grippe. Les études fournies par le laboratoire Roche à la commission de transparence sont vivement critiquées.

Lors de la seconde période, ces contestations ont amené à la mise à jour de l'étude Cochrane. Cette nouvelle version conclut que le manque de données et d'essai randomisé indépendant de bonne qualité, ne permettent pas de définir l'efficacité de cette spécialité. Malgré ces réserves sur leur efficacité l'Etat constitue un stock d'Etat d'antiviraux important. La définition de ce stock au niveau quantitatif et qualitatif ainsi que sa mise en place, son acheminement auprès de la population est sujet à des interrogations. N'est-il pas trop important ? L'oseltamivir est-il vraiment efficace ? Est-il bien utilisé ? Pourquoi a-t-on changé sa date de péremption ? …Il n'est pas retrouvé dans le plan national de méthodes ou d'outils permettant une évaluation quantitative des stocks nécessaires d'antiviraux en fonction de la pandémie. Des problèmes de communication sur la délivrance et l'approvisionnement apparaissent. Les fiches techniques et les recommandations sur la délivrance, l'approvisionnement et la préparation de solution buvable sont à la fois tardives et désorganisées.

Lors de la dernière période, le bilan dresse un stock résiduel d'antiviraux important. Le stock d'Etat est mis en place tardivement alors que l'Etat, par l'intermédiaire de l'EPRUS, réalisait en même temps un sur-stockage d'antiviraux. Ce qui eu pour conséquence un accès tardif des stocks d'Etat vers la population.

La réussite de la gestion des pandémies grippales ultérieures peut évoluer dans plusieurs axes.

Le premier axe touche la stratégie thérapeutique préventive et curative. Les résultats de la recherche clinique sur les nouvelles spécialités sont attendus afin de pouvoir les intégrer dans la stratégie thérapeutique. Des recherches se basent sur des activateurs du récepteur membranaire PAR2 (Protease-activated receptor 2). Par rapport aux antiviraux et vaccins, cette stratégie présente l'avantage de ne pas cibler le virus mais les cellules qu'il infecte. Ce traitement pourrait ainsi être efficace contre toutes les souches du virus de la grippe [53].

Le second axe concerne l'accès des traitements antiviraux à la population. Une optimisation de la communication, de la gestion ainsi que de l'adaptation des stocks en fonction de l'importance de pandémie reste indispensable.

Pour améliorer la communication et la gestion des pandémies grippales, quelques recommandations sont à apporter au plan national :

- Adapter le plan national dans le cas où la pandémie s'avère moins importante que prévue. La création de phases intermédiaires entre les phases 5 et 6 permettra des mesures d'avantage proportionnées et graduées.
- Pallier au phénomène de méfiance, de déni et de contraintes par rapport aux choix fait par l'Etat et aux mesures appliquées. Des dialogues avec les professions de santé permettraient de mieux définir les mesures du nouveau plan pandémie, d'optimiser leur communication et leur transparence.
- Adapter la prise de décision et la communication institutionnelle à la réalité de la situation, de manière à tirer les leçons des réticences de l'opinion publique et du corps médical.

- Réfléchir aux implications des principes de précaution et de prévention en matière de santé publique, dans le contexte de la mondialisation et en tenant compte des solutions retenues à l'étranger est essentiel.

L‘adaptation des stock d’antiviraux passe par des méthodes d’évaluations des quantités nécessaires qui s’adapte en fonction de la pandémie et de la qualité des traitements disponible, ainsi que par une transparence des choix et actions menées qui permettraient une meilleure communication.

CONCLUSION

La gestion de la grippe A par les autorités sanitaires, laisse à ces dernières un goût amer. La pandémie de la grippe aviaire H5N1 associée à une transmission interhumaine a servit de base aux prévisions de l'impact de cette pandémie sur le territoire français.

La pandémie est passée et l'empreinte sur notre société reste mitigée. Un bilan se pose et les réponses, aux deux principales interrogations peuvent être établies:

– La place de l'oseltamivir dans les stratégies thérapeutiques reste-t-elle dûment justifiée ?

– D'une manière globale, peut-on douter de l'organisation des autorités compétentes dans la mise en application des stratégies thérapeutiques du plan national ?

L'avis de la commission de transparence prononcé le 21 octobre 2009 critique un manque de données du laboratoire Roche. L'analyse des études cliniques ne permet pas d'établir clairement l'efficacité en curatif et préventif de l'utilisation de l'oseltamivir. Les conclusions de la commission de transparence sur l'ISP concernant l'oseltamivir ne justifient pas non plus son utilisation en curatif et que faiblement en préventif. L'engouement des autorités autour de cette spécialité semble scientifiquement inexplicable.

Le ratio bénéfices / risques de l'oseltamivir a peut-être été mal perçu par les autorités sanitaires. Le bénéfice de l'oseltamivir n'est pas démontré alors que des risques sont présents; son innocuité est remise en cause. Des complications psychiatriques, rénales et

diabétiques sont observées. Le risque de détourner la population de la vaccination par une illusion de sécurité est présent, ce qui rend l'ImSS négatif et diminue l'ISP. La vaccination reste à ce jour la méthode préventive la plus sûre. A ces risques s'ajoute la recommandation de la systématisation de la prescription de l'oseltamivir par la DGS dans les syndromes grippaux, ce qui est contraire à ses indications.

Les mesures organisationnelles du plan pandémie sont valables en situation extrême. Elles sont néanmoins trop rigides ou trop nombreuses lors d'une situation intermédiaire.

Dans cette pandémie, les autorités ont mal évalué le risque d'erreur lié aux incertitudes induites par le mode de développement du virus. La conséquence liée à ce risque d'erreur est une surestimation de l'impact du virus sur la population. A cela s'ajoute une inertie dans la gestion de la pandémie. Un manque d'adaptabilité et de flexibilité du plan grippal en est à l'origine.

Les conséquences sont multiples : stocks inutilisés (vaccin, antiviraux, masques…) et une désaffection de la population envers cette gestion de la pandémie grippale ressentie comme étant coûteuse et contraignante.

L'évaluation constante de la balance bénéfice/risque, régissant les décisions engagées par les autorités, est un outil essentiel à la gestion d'une pandémie. Cela permet de pondérer les décisions afin de les ajuster à l'évolution chronologique de l'événement en cours. Les risques et leurs conséquences sont mieux maîtrisés.

Il faut espérer que le désaveu de la population envers la gestion de cette pandémie, due aux problèmes (communication, inertie et transparence), ne soit pas un frein à la gestion d'autres pandémies (consignes d'hygiènes, vaccination…).

Il faut souligner qu'aucune nouvelle étude clinique sur l'intérêt ou l'innocuité de l'oseltamivir n'est retrouvée. Les conclusions de l'HAS sur son ISP n'ont pas encore

entrainé de nouvelles études. Il serait nécessaire que les autorités sanitaires en exigent de nouvelles.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 20/10/2011

Le DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R
DE
PHARMACIE
GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Vincent DANEL



Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

ANNEXES

Annexe 1 : Hiérarchisation des acteurs de gestion de la pandémie

Le Président ainsi que le Premier ministre représentent la direction politique et stratégique de la réponse à la crise. Le Premier ministre dirigeant l'action gouvernemental et détermine les situations du plan dans lesquelles se trouve la France.

A partir de la situation 3B le ministre de l'intérieur met en place le CIC s'il le juge nécessaire. Le CIC assure la conduite opérationnelle de l'action gouvernementale. Montée place Beauvau le CIC est organisée en trois cellules : une cellule de décision, une de situation et une de communication. Le CIC reçoit l'appui du COGIC pour les questions de sécurité civile, du COB et du CROGend pour les questions de sécurité intérieur. (La description détaillée du CIC est présentée dans la fiche A7 du recueil des fiches techniques du plan)

Le ministre de la santé active lui son Centre de crise sanitaire auquel sont associées les agences sanitaires : InVS (Institut de Veille Sanitaire), EPRUS (Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires), AFSSAPS (Agence française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé), AFSSA (Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments), AFSSET (Agence française de sécurité sanitaire des aliments). Il tient compte aussi de l'avis du CLCG (Comité de Lutte Contre la Grippe). Le centre de crise sanitaire est chargé de donner des propositions en vue de répondre au risque sanitaire et de préparer leur application.

Le ministre de l'économie active dès la situation 4B (ou plus tôt si nécessaire) la cellule de continuité économique et comprend des représentent de direction de différents ministère (économie, industrie et emploi, l'intérieur, santé, travail, transports, énergie…).

Les préfets de zone assurent la synthèse des informations des départements et les transmettent au centre de crise sanitaire et au COGIC. Ils coordonnent aussi les moyens civils et militaires. Ils s'appuient sur la DRASS de zone pour la gestion sanitaire et sociale de la crise qui active la cellule zonale d'appui.

Les préfets de région s'occupent eux de la coordination de l'organisation des soins en s'appuyant sur la DRASS et les ARH. Ils activent une cellule régionale d'appui qui assure l'interface avec les dispositifs de gestion de crise zonal et départemental.

Les préfets de département exercent les pouvoirs qui leur sont conférés en régime courant et dans le cadre de l'épidémie. Avec la DDASS ils animent les réseaux de veille, d'information et d'intervention médicale et hospitalière. Ils s'appuient sur la Cellule départementale d'appui renforcée « grippe » placée auprès de la DDASS.

Le maire tient en liaison permanente avec le représentant de l'Etat et met en œuvre les dispositions des plans communaux de sauvegarde en s'appuyant sur les fiches techniques ainsi que les circulaires qui lui ont été adressées.

Chaque citoyen est lui-même un gestionnaire de la crise à son niveau.

Annexe 2 : Définition et action de l'EPRUS

> Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires

> Etablissement public administratif placé sous la tutelle du ministère de la santé et des sports SIRET : 130 004 310 00038 www.eprus.fr

21, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Téléphone : 01.58.69.39.39 -Télécopie : 01.58.69.93.36



Conformément à la loi du 5 mars 2007, l'EPRUS a pour mission d'acquérir, fabriquer, importer, distribuer et exporter les produits et services nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves. L'EPRUS agit sur demande du ministre de la santé, pour lequel il exerce les fonctions d'opérateur logistique et de gestionnaire des stocks de produits de santé acquis par l'établissement ou confiés par l'Etat. Cet établissement pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves est chargé des opérations d'achat, de fabrication, d'importation, d'exportation, d'exploitation, de stockage et de distribution des produits prévus par les plans nationaux de réponse aux menaces sanitaires graves.) http://www.eprus.fr/produits_sante/index.php (« Produit de santé » par l'EPRUS, le 12/01/2011)

Deux missions principales incombent à cet établissement : d'une part, la gestion administrative et financière de la « réserve sanitaire » et, d'autre part, la gestion des stocks de produits de santé constitués en cas d'attaques terroristes ou de pandémies.

http://www.senat.fr/rap/r08-388/r08-388_mono.html (« Chronique d'une pandémie annoncée : la gestion du "stock national santé" par l'EPRUS » Rapport d'information n° 388 (2008-2009) de M. Jean-Jacques JÉGOU déposé le 6 mai 2009, le 12/01/2011).

Annexe 3: "Grippe A(H1N1) Nouvelles recommandations de prescription des antiviraux et livraison des stocks d etat d antiviraux en officines"

DGS le 10/12/2009 - Réf : 2009-INF-19

Compte tenu de la progression de la pandémie sur le territoire et de l'augmentation des hospitalisations et formes graves, les recommandations de prescription des antiviraux ont évolué.

Les nouvelles recommandations sont les suivantes et prendront effet le 10 décembre :

- La prescription du traitement antiviral est systématique chez le patient présentant une grippe clinique.

- Le prélèvement naso-pharyngé à visée diagnostique préalablement à la mise sous traitement antiviral curatif n'est pas systématique. Ses indications sont restreintes à des cas particuliers comme les formes graves.

- Il convient de surveiller l'apparition de tout signe d'aggravation et en particulier d'une dyspnée et de recommander, dans ce cas, l'appel au centre 15.

- Pour une personne non malade et présentant des facteurs de risque (dont les femmes enceintes et les enfants de moins de 1 an) qui a été en contact étroit avec une personne grippée, un traitement antiviral post exposition est recommandé. Le traitement est dit préemptif (à dose curative et pendant 5 jours)

Pour faciliter l'accès aux traitements, le stock d'Etat d'antiviraux va être livré dans les officines de métropole à partir du 21 décembre. Ce stock est composé de deux formes galéniques d'oseltamivir (le Tamiflu 75 mg, sous forme de gélule, à usage adulte et l'oseltamivir PG 30, sous forme de comprimé sécable dispersible,

adapté à l’enfant) et de Relenza qui peut être utilisé en traitement post exposition.

Ces produits seront délivrés gratuitement en officine, uniquement sur prescription médicale.

Annexe 4 : Recommandations sur la préparation d'une solution buvable de Tamiflu®

En l'absence de disponibilité de la solution buvable à 12 mg/ml de Tamiflu®, il peut être nécessaire de préparer une solution buvable à partir des gélules de Tamiflu® à 75 mg, 45 mg ou 30 mg commercialisées en France. Les modalités de préparation d'une solution **à 10 mg/ml** de Tamiflu décrites ci-après concernent l'enfant de moins de un an pour lequel une dose inférieure à 30 mg par prise doit être administrée Elles sont détaillées, en fonction du poids corporel, dans le tableau n°1 pour l'enfant de moins de un mois et dans le tableau n°2 pour l'enfant de un mois à 12 mois.

A] Instructions pour la préparation d'une solution à partir des gélules de Tamiflu® :

➔ Prendre le nombre de gélules de Tamiflu® 75 mg, 45 mg ou 30 mg comme indiqué dans les tableaux ci-dessous (se référer au tableau 1 ou 2 en fonction de l'âge de l'enfant) pour la durée totale du traitement curatif ou prophylactique.

- Verser le volume d'eau indiqué dans les tableaux ci-dessous (en fonction de l'âge et du poids de l'enfant) à l'aide d'une seringue de volume approprié au volume d'eau à prélever dans un récipient pouvant être fermé.
- Ouvrir délicatement les gélules de Tamiflu® au dessus du récipient et en verser soigneusement tout le contenu.
- Bien fermer le récipient
- Mélanger par agitation de l'ensemble (récipient fermé) pendant 2 minutes.

Il est possible qu'il reste des petites particules en suspension qu'il n'est pas nécessaire d'éliminer.

➔La concentration de Tamiflu® ainsi obtenue est de 10 mg par ml de solution.

Cette solution doit être obligatoirement conservée dans le récipient au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Sous réserve d'être conservée au réfrigérateur, elle peut être utilisée au maximum dans les 11 jours qui suivent sa préparation.

Tableau n°1: mode de préparation de la solution pour les nourrissons âgés de MOINS D'UN MOIS

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Préparation de la solution
3 kg	2 gélules de 75 mg dans 15,0 ml d'eau ou 4 gélules de 45 mg dans 18,0 ml d'eau ou 5 gélules de 30 mg dans 15,0 ml d'eau
3,5 kg	
4 kg	
4,5 kg	

Tableau n°2 : mode de préparation de la solution pour les nourrissons âgés de UN MOIS A DOUZE MOIS

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Préparation de la solution
4 kg	3 gélules de 75 mg dans 22,5 ml d'eau ou 5 gélules de 45 mg dans 22,5 ml d'eau ou 8 gélules de 30 mg dans 24,0 ml d'eau
4,5 kg	
5 kg	
5,5 kg	
6 kg	
7 kg	5 gélules de 75 mg dans 37,5 ml d'eau ou 8 gélules de 45 mg dans 36,0 ml d'eau ou 12 gélules de 30 mg dans 36,0 ml d'eau
8 kg	
9 kg	
≥10 kg	

Annexe 5 : Circuit de l'oseltamivir jusqu'à l'hôpital

La mise à jour sur le site Internet (entrées et sorties) doit être réalisée tous les jours avant 18h. La mise à jour doit comporter comme information:

- les types de produits, dénomination, exemple : Tamiflu® 75 mg, Relenza®, masque FFP2 ;
- le numéro de lot ;
- la date de péremption
- le nombre d'entrée (lors de l'arrivée d'une commande) ou de sortie (lors de prescription dans un service ou lors d'une commande adressée à un établissement de santé attaché) avec lequel est réalisé un décompte avec le nombre d'unités restantes.

La commande de réapprovisionnement se déclenche lorsque le stock d'Etat se réduit à 40% de la dotation-initiale ou précédente. Les étapes du réapprovisionnement sont les suivantes :

1. Le commanditaire, Plateformes Pharmaceutiques Départementales de Stockage, adresse une commande à la DRASS délégué de zone par l'intermédiaire du site Internet ;

2. La DRASS délégué de zone valide la commande sur la base de suivi des consommations à partir des données du site (https://www.bilanlin.santé.gouv.fr);

3. La DRASS délégué de zone transmet la commande validée au Centre de Crise Sanitaire National du Ministère de la santé ;

4. Le Centre de Crise Sanitaire National valide en 2ème instance les commandes toujours sur la base de suivi des consommations à partir des données du site

(https://www.bilanlin.santé.gouv.fr) et en informe la DRASS délégué de zone qui transmet la commande ;

5. L'EPRUS, qui siège au Centre de Crise Sanitaire National, transmet à la plateforme zonale les commandes validées en 2ème instance ;

6. La plateforme zonale transporte les commandes à la plateforme pharmaceutique départementale de stockage.

Les périmés sont récupérés par l'EPRUS. Tandis que les « avariés » doivent être détruit par le centre de stockage, après accord de la DDASS (Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales) avec un procès-verbal adressé à l'EPRUS.

Contrairement aux officines les établissements de santé peuvent écouler leur stock d'établissement dans les unités de soins.

Annexe 6 : Cochrane Collaboration

La Cochrane Collaboration a été créée en 1993 et son nom fait référence au médecin épidémiologiste écossais Archie Cochrane. C'est une organisation à but non lucratif.

Le principal produit de la Cochrane Collaboration est sa base de données de revues systématiques (Cochrane Database of Systematic Reviews). La plupart des revues sont établies par des professionnels de santé et publiées dans la Cochrane Library. En 2006, Cochrane « Database of Systematic Reviews »a un facteur d'impact de 4,654.

Les principes de la Cochrane Collaboration : mettre à jour sans cesse les connaissances, minimiser les biais, vérifier le bien fondé des informations, rendre l'information accessible, garantir la qualité des revues, maintenir la continuité des travaux.

Annexe 7 : Résultats de la méta-analyse de Cochrane

La méta-analyse faite par la Cochrane collaboration a été faîte sur les inhibiteurs de la neuraminidase : « Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults.Syst Rev base de données Cochrane 19 juillet 2006; 3: CD001265 » par les différents auteurs suivants : « Jefferson à, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D »

Toutes les données sont issue du registre central Cochrane des essais contrôlés (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 3, 2005), MEDLINE (2004 à Septembre, Semaine 4 2005), EMBASE (de 2003 à Juin 2005) et des fabricants contactés, les chercheurs dans sur le terrain, et auteurs d'études évaluées lors de l'examen.

Deux auteurs ont appliqué des critères d'inclusion qui permettent d'évaluer la qualité des essais et extrait les données. Il est identifié quatre essais de prophylaxie, 13 de traitement et de quatre de prophylaxie post-exposition (PEP).

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Dans la prophylaxie par rapport au placebo, Il n'est retrouvé aucun effet contre les maladies de type grippal :
    - risque relatif (RR) 1,28, intervalle de confiance 95% (IC) 0,45 à 3,66 pour l'oseltamivir par voie orale 75 mg par jour;
    - RR 1,51, IC 95% 0,77 à 2,95 pour le zanamivir inhalé 10 mg par jour).
- En curatif contre la grippe symptomatique une efficacité est retrouvée :
    - 61% (RR 0,39, IC 95% 0,18 à 0,85) l'oseltamivir par voie orale 75 mg / jour ;
    - 73% (RR 0,27, IC 95% 0,11 à 0,67) à 150 mg par jour.

- 62% (RR 0,38, IC 95% 0,17 à 0,85) zanamivir inhalé 10 mg par jour.

– . L'oseltamivir dans la PEP a une efficacité de 58,5% (IC à 95% de 15,6% à 79,6) pour les ménages et de 68% (34,9 à 84,2%) à 89% dans les contacts du cas index. Le zanamivir ayant des performances similaires.

En ce qui concerne l’innocuité des inhibiteurs de la neuraminidase, l'oseltamivir provoque des nausées (odds ratio (OR) 1,79, IC 95% 1,10 à 2,93)

Annexe 8 : tableau des résultats de l'article« What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults? »

Etude 3 : Piedra 2009	Retrospective cohort study. Children aged 1 to 17 years with chronic medical conditions or neurological or neuromuscular disease and with clinically identified influenza. Patients with outpatient claim for oseltamivir within 1 day of influenza diagnosis (1634) compared with those with no antiviral claim (3721).	Pneumonia, respiratory illnesses other than pneumonia, otitis media, and hospital admission	Pneumonia hazard ratio 0.55 (95% CI 0.29 to 1.03; absolute difference 0.9%); other respiratory illnesses 0.74 (0.63 to 0.87); otitis media/complications 0.69 (0.48 to 0.99); all cause hospital admission 0.33 (0.13 to 0.83)	No significant differences in baseline comorbidity between groups. Differences in geographical location and age between groups
Etude 4 : Madjid 2009	Retrospective cohort study. Adults with clinical diagnosis of influenza treated with oseltamivir within 1 day before or 2 days after diagnosis (49 238) or no antiviral (102 692)	Stroke or transient ischaemic attack (TIA) in the six months after index date	Hazard ratio for stroke/ TIA at 6 months 0.717 (95% CI 0.624 to 0.823). Absolute difference 0.85%	Higher rates of comorbidity, history of stroke or cerebrovascular disease in control group. Differences in age and sex between groups (location and deprivation not reported)

Etude 5 : Cascells 2009	Adults with a history of cardiovascular disease and clinical diagnosis of influenza treated with oseltamivir within 2 days of diagnosis (6771) compared with no antiviral (30711)	Recurrent cardiovascular events	Odds ratio for recurrent cardiovascular event at 30 days 0.417 (95% CI 0.349 to 0.498). Quite large absolute event rates for untreated group (21.2%) imply potentially important benefits in this high risk population	Comorbidity and geographical location not reported. Differences in age and rank between groups. Pre-existing or previous respiratory illness were not examined but can affect the extent to which a patient's health is compromised by influenza
Etude 6 : Orzek 2007	Subgroup analysis of retrospective cohort study. Adults with diabetes and clinical diagnosis of influenza treated within 1 day with oseltamivir (2919) or no antiviral (6171)	Frequency of pneumonia, respiratory diseases, and otitis media and its complications, and rates of hospital admission within 14 days of influenza diagnosis	Pneumonia hazard ratio 0.87 (95% CI 0.64 to 1.18; unadjusted 0.5% reduction in incidence); respiratory illnesses 0.83 (0.73 to 0.93); otitis media and its complications 0.96 (0.48 to 1.91); hospital admission 0.70 (0.52 to 0.94)	Other comorbities and diabetes status were not presented. Data on diabetes status not available for all patients but could be associated with risk of outcomes. Differences in geographical location, age and sex between groups

Characteristics of included observational studies of oseltamivir

Annexe 9 : Résultats de la mise à jour de l'étude Cochrane

Les résultats furent les suivant :

- En prophylaxie, les inhibiteurs de la neuraminidase n'ont montré aucun effet contre la grippe confirmé en laboratoire :
    - L'efficacité de l'oseltamivir par voie orale contre la grippe confirmés en laboratoire était de 61% (RR de 0,39, IC 95% 0,18 à 0,85) à 75 mg par jour et 73% (0,27, 0,11 à 0,67) à 150 mg par jour.
    - L'efficacité du zanamivir inhalé 10 mg par jour était de 62% (RR de 0,38, IC à 95% de 0,17 à 0,85).
- En prophylaxie post-exposition :
    - L'oseltamivir efficacité de 58% (IC à 95% de 15% à 79%) et 84% (49% à 95%).
    - Zanamivir a des résultats semblables.
- En curatif le risque ratio pour le temps d'allégement des symptômes est en faveur du traitement :
    - 1,20 (IC à 95% de 1,06 à 1,35) pour oseltamivir
    - 1,24 (IC à 95% de 1,13 à 1,36) pour le zanamivir.

Huit études inédites sur les complications n'étaient pas admissibles et, par conséquent exclues.

En ce qui concerne l'innocuité des inhibiteurs de la neuraminidase, l'oseltamivir provoque des nausées (odds ratio 1,79, IC à 95% de 1,10 à 2,93).

Annexe 10 : Résultats de la nouvelle version de l'étude Cochrane

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Dans la prophylaxie par rapport au placebo, Il n'est retrouvé aucun effet contre les maladies de type grippal :
  - RR de 1,28 pour l'oseltamivir par voie orale 75 mg / jour
  - 0,76 pour le zanamivir inhalé 10 mg par jour
- En curatif contre la grippe symptomatique une efficacité est retrouvée : 76% l'oseltamivir par voie orale à 75 mg / jour, 73% à 150 mg par jour. Le zanamivir inhalé 10 mg par jour ayant des résultats semblables.
- L'oseltamivir dans la PEP pour les ménages a une efficacité de 58% pour l'oseltamivir par voie orale à 75 mg / jour et de 84% pour l'oseltamivir par voie orale à 150 mg / jour l'oseltamivir. Le zanamivir ayant des résultats similaires.

En ce qui concerne l'innocuité des inhibiteurs de la neuraminidase, l'oseltamivir provoque toujours des nausées (odds ratio (OR) 1,79, IC 95% 1,10 à 2,93). Cependant en raison de l'exclusion d'un examen des essais non publiés principalement de l'oseltamivir, la preuve ne restait plus suffisamment pour parvenir à une conclusion sur la prévention des complications nécessitant des antibiotiques en cas de grippe (RR 0,57, 95% IC 0,23 à 1,37.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Martin P. Les pandémies dans l'histoire depuis le Vème siècle av JC. http://www.ffsa.fr/webffsa/risques.nsf/b724c3eb326a8defc12572290050915b/e977c962eccb3d2dc12572340051246c/$FILE/Risques_066_0008.htm, consulté le 11 Janvier 2011.

[2] OMS. Les dix premières années de l'organisation mondiale de la santé, Partie I évolution de la santé publique internationale. 1958. http://whqlibdoc.who.int/publications/a40539_(ch1).pdf, consulté le 08/02/2011.

[3] GSK. Histoire de la grippe. http://www.gsk.fr/gsk/votresante/grippe/historique.html, consulté le 02/02/2011.

[4] Brioudes F. Orthomyxoviridae : Traitements prophylactiques et curatifs de la grippe. 2006. http://dicos.ens-lyon.fr/vie/viro/XML/db/bio/viro/metadata/LOM_V05_3E1_Orthomyxo_Tt_Vaccin.b.xml#A2417551, consulté le 02/02/2011.

[5] Grippe & épidémies. Science Citoyen. Université Louis Pasteur Strasbourg .2005. http://science-citoyen.u-strasbg.fr/dossiers/grippe/pdf/Le%20virus.pdf, consulté le 08/02/2011.

[6] DaVinci L. Le retour de la grippe. Décembre 2010. http://www.planet-techno-science.com/biologie/le-retour-de-la-grippe/, consulté le 08/02/2011.

[7] Huraux JM. Les virus respiratoires.2006. http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/POLY.Chp.7.1.4.html, consulté le 08/02/2011.

[8] Potter CW. A History of Influenza . J Appl Microbiol. 2006; 91 (4): 572–579.

[9] OMS. Plan mondial OMS de préparation à une pandémie de grippe. Mai 2005.

http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/FluPrep_F2.pdf. Consulté le 09/05/2011.

[10] Ministère de la Santé. La dernière édition : « Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » n° 150/SGDN/PSE/PPS du 20 février 2009 », la quatrième, mise à jour du plan national n° 40/SGDN/PSE/PPS du 9 janvier 2007. http://www.pandemie-grippale.gouv.fr/IMG/pdf/PLAN_PG_2009.pdf, consulté le 21/02/2011.

[11] Ministère de la Santé et des Sports. Recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v. Septembre 2009 . http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG//pdf/Avis_recos_priorites_vaccin._Ah1n1-07-09-09.pdf, consulté le 11/01/2011.

[12] InVS. Avril 2010. http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/points_grippe/grippe_200410/Bulletin_grippe_200410.pdf, consulté le 11/01/2011.

[13] AFSSAPS. Vaccins bénéficiant d'une opinion favorable du CHMP : Pandermix, Focetria et Celvapan. Octobre 2009. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/49f8dff3305174f1e9772e0071eb55b2.pdf, consulté le 11/01/2011.

[14] Roche. RCP du Tamiflu 75 mg. Décembre 2010. http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/medicaments/TAMFL075GE_020710rcp.pdf, consulté le 10/02/2011.

[15] Chast F, Chastel C, Elion G et al. Virus herpes et pensée médicale de l'empirisme au prix Nobel. Imothep/Maloine. 1997

[16] Karpf M, Trussardi R. Azide-Free Transformation of Epoxides into 1,2-Diamino Compounds: Synthesis of the Anti-Influenza Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir Phosphate (Tamiflu). J. Org. Chem. 2001; 66(6) : 2044 – 2051

[17] Moscona, A. (2005). Neuraminidase Inhibitors for Influenza. N Engl J Med 353: 1363-1373

[18] Roche. Two new studies report increased survival rates in Tamiflu-treated patients with avian flu (H5N1) and severe seasonal flu. Septembre 2009. http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2009-09-13.htm, consulté le 16/02/2011.

[19] Hubert J. Santé Publique : Notions de base. Avril 2009. http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsi/cours/cours-sante-publique-notions-de-base.html, consulté le 12/01/2011.

[20] OMS. Rapport sur la santé dans le monde 2007 : la sécurité sanitaire mondiale au XXIè siècle : Un avenir plus sûr. 2007. http://www.who.int/whr/2007/07_report_fr.pdf, consulté le 12/01/2011.

[21] Maugendre P. Les études post-inscription des médicaments
Contexte et état des lieux. HAS. Mars 2007.
www.rcts.fr/files/seminaires/01_Bilan_%20statistique.pps, consulté le 16/02/2011.

[22] Décision n°2009.04.056/MJ du 22 avril 2009 du Collège de la Haute Autorité de Santé portant création du groupe de travail « Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-inscriptions » en remplacement du groupe « Intérêt de Santé Publique ». HAS. Avril 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/2009_04_056_creation_groupe_ispep.pdf, consulté le 12/01/2011.

[23] Commission de transparence. Avis 21 octobre 2009. HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/tamiflu_-_ct-6816.pdf, consulté le 21/02/2011.

[24] Ministère de la Santé. Grippe A/H1N1 : Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » et fiches annexes. http://www.pandemie-grippale.gouv.fr/article.php3?id_article=549, consulté le 12/01/2011.

[25] DGT. Circulaire de la DGT 2009/16 du 3 juillet 2009. www.circulaires.gouv.fr/pdf/2009/07/cir_28964.pdf, consulté le 10/05/2011.

[26] Ladonne AS. Grippe A: la France modifie son protocole de soins. http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/la-france-modifie-son-protocole-de-soins_769284.html, consulté le 12/01/2011.

[27] Circulaire DGT 2009/15 du 26 juin 2009 relative au rôle des acteurs de la santé au travail en cas de pandémie grippale. La Direction générale du travail. http://www.intefp-sstfp.travail.gouv.fr/datas/files/SSTFP/Circ_DGT_2009%2015%20du%2026_06_2009%20R%C3%B4le%20acteurs%20SST%20en%20cas%20de%20pand%C3%A9mie%20grippale.pdf. Consulté le 11/05/2011.

[28] Arrêté du 03/12/2009 relatif à la distribution de kit destiné au traitement des patients atteints par le virus de la grippe A (H1N1) 2009. (J.O. n° 0281 04/12/2009 p.20379)

[29] Commission de la transparence. Avis 21 octobre 2009. HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/tamiflu_-_ct-6816.pdf, consulté le 25/02/2011.

[30] Gaillat J, Dennetière G, Raffin-Bru E et al. Summer inflenza outbreak in a home for the elderly: application of preventive measures. Journal Hospital Infection. 2008 ; 70: 272-277.

[31] Vu D, Peck AJ, Nichols WG et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. Infectious Diseases Society of America. 2007; 45:187-93.

[32] Pedro A. Effects of Oseltamivir on Influenza-Related Complications in Children With Chronic Medical Conditions. Pediatrics. 2009; 124:170-178.

[33] Madjid M, Curkendall S, Blumentals WA. The influence of oseltamivir treatment on the risk of stroke after influenza infection. Cardiology. 2009; 113:98–107.

[34] Ward Casscells S, Granger E, Kress AM et al. Use of Oseltamivir After Influenza Infection Is Associated With Reduced Incidence of Recurrent Adverse Cardiovascular Outcomes Among Military Health System Beneficiaries With Prior Cardiovascular Diseases. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2;108-115.

[35] Orzeck A, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the Risk of Influenza-Related Complications and hospitalizations in patients with diabetes. E Clinical Therapeutics. 2007, 29.

[36] Durand-Barthez M. « Historique et critique du facteur d'impact ». Schedae 2008. Prépublication n°7, fascicule n°1.

[37] Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006 19;3

[38] Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. BMJ.2009; 339: 5106.

[39] Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. Issue 2.

[40] AFSSAPS. Grippe A (H1N1) : Mise au point sur l'utilisation du Tamiflu® chez l'enfant. 11 août 2009.

[41] AFSSAPS. Recommandations sur l'utilisation de Tamiflu® (oseltamivir) chez les nourrissons de moins de 1 an et pour la préparation d'une solution buvable. Décembre 2009.

[42] L'Ordre national des pharmaciens. PANDEMIE GRIPPALE : Questions-réponses sur la mise à disposition des stocks d'Etat dans les pharmacies d'officine. Décembre 2009. http://www.ordre.pharmacien.fr/grippe-A/pdf/questions-reponses-ONP.pdf, consulté le 23/03/2011.

[43] OMS. "Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO". Septembre 2008. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_09_10/en/index.html, consulté le 31/03/2011.

[44] Bekmezian H. Grippe A, un an après : des millions d'euros et de médicaments perdus. Le Monde. Juin 2010.

[45] Assemblée Nationale. Audition de M. Henry-Vincent Charbonné, Président du laboratoire Roche France. Compte-rendu de la réunion du 8 novembre 2005.

[46] Le monde. « Grippe A : un premier cas de résistance au Tamiflu détecté ». 29 juin 2009. http://www.lemonde.fr/planete/article/2009/06/29/plus-de-70-000-cas-de-grippe-porcine-recenses_1213211_3244.html, consulté le 16/05/2011.

[47] AFSSAPS. Suivi de pharmacovigilance des antiviraux utilisés dans le cadre de la grippe A(H1N1), Bilan des notifications d'effets indésirables du 1er octobre 2009 au 26 mars 2010. Avril 2010. Bulletin n° 5.

[48] Door JP, Blandin MC. Mutation des virus et gestion des pandémies - l'exemple du virus A (H1N1) : Partie 2. Sénat. Rapport n° 307 (2009-2010). Février 2010.

[49] Nunès E. Une grippe à 2 milliards d'euros. Le Monde. 04 Janvier 2010.

[50] Gainza L. Grippe A 1 euro, qui dit moins ?. Article n°1216. Janvier 2010. http://www.lepharmacien.fr/janvier-2010/grippe-a-1-euro-qui-dit-moins.html, consulté le 31/03/2011.

[51] Door JP, Blandin MC. Mutation des virus et gestion des pandémies - l'exemple du virus A (H1N1) : Partie 5. Sénat. Rapport n° 307 (2009-2010). Février 2010.

[52] Jegou JJ. Chronique d'une pandémie annoncée : la gestion du "stock national santé" par l'EPRUS. Rapport d'information n° 388 (2008-2009). Commission des finances. Mai 2009.

[53] The Journal of Immunology. "Protective Role for Protease-Activated Receptor-2 against Influenza Virus Pathogenesis via an IFN-_-Dependent Pathway". 15 juin 2009,Volume 182 : 7795-7802, No. 12.

[54] Nick Freemantle, Mel Calv Mel Calvert. "Oseltamivir is not only ineffective but also harmful: that's the matter". BMJ 2009; 339: doi: 10.1136/bmj.b5248. Publié le 8 Décembre 2009.

Pierre ROUVEURE

THESE D'EXERCICE DE PHARMACIE

« L'OSELTAMIVIR DANS L'APPLICATION DU PLAN GRIPPAL LORS DE LA PANDEMIE DE 2009/2010 »

En Avril 2009, une nouvelle pandémie de grippe frappe le monde. La France, à l'aide du « plan national de prévention et de lutte « pandémie grippale » », met en place sa gestion de la pandémie. Avec la vaccination, l'oseltamivir a été grandement utilisé lors de cette pandémie. Il est intéressant de se pencher sur l'intérêt de ce médicament ainsi que sa place dans la gestion de cette pandémie pour observer si son utilisation est justifiée.

L'intérêt de santé publique du Tamiflu® rendu par la Haute Autorité de Santé est non attendu en traitement de la grippe; faible en prophylaxie post-contact. De plus le manque d'études cliniques de bonne qualité empêche de conclure sur l'efficacité ou l'innocuité du médicament.

Cependant fut constitué un stock d'état final d'antiviraux de 33 millions de traitements. De plus des problèmes de coût, de communication, d'utilisation des médicaments… dans la gestion de la pandémie ont été présent.

La place de l'oseltamivir dans le plan national devrait être révisée en fonction des résultats de nouvelles études clinique randomisées indépendantes que les Autorités sanitaire devraient demander au laboratoire Roche.

Mots clefs : plan, national, pandémie, oseltamivir, intérêt, gestion

Président du jury :

Pr. DANEL Vincent (Professeur à l'UFR de pharmacie de Grenoble)

Membres :

Pr. TROUILLER Patrice (Directeur de thèse, pharmacien hospitalier, professeur associé à l'UFR de pharmacie de Grenoble) ;

Dr. CHAMPON Bernard (Pharmacien titulaire, professeur associé à l'UFR de pharmacie de Grenoble)

Dr. DELETRAZ-DELPORTE Martine (Maître de conférences universitaire)

Thèse soutenue le mardi 8 novembre 2011

Quartier Conring 26260 Chavannes pierre.rouveure@hotmail.fr