

**CAS GRAVES DE GRIPPE A(H1N1)v
POINT SUR L'UTILISATION DES ANTIVIRAUX
18/ 11/2009**

A] Contexte :

L'Afssaps étant sollicitée pour l'utilisation de médicaments hors du cadre de l'AMM pour la prise en charge de cas graves de grippe A(H1N1)v, il est apparu nécessaire de faire un point sur l'accessibilité de certains médicaments et le niveau d'information disponible à ce jour.

Ce document a été élaboré par un groupe de travail présidé par le Professeur Daniel Vittecoq et réunissant des cliniciens infectiologues, réanimateurs adultes et pédiatriques, un virologue, des pharmacocinéticiens ainsi que les représentants de l'Afssaps concernés par cette thématique.

Ce document s'articule autour de la définition d'un cas grave adulte et pédiatrique de grippe A(H1N1)v nécessitant le recours à un médicament hors AMM et des options envisageables dans ces situations.

B] Définition d'un cas grave de grippe A(H1N1)v nécessitant le recours à un médicament hors AMM:

Les patients les plus graves sont les patients nécessitant une ventilation et/ou avec défaillance multi-viscérale. La présence de plusieurs défaillances viscérales (dont atteinte rénale) complexifie d'autant la prise en charge des patients.

La forme la plus caricaturale est le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Il est cependant souligné que la gravité d'un cas s'établit le plus souvent face à l'évolutivité du tableau clinique, dans la mesure où il reste difficile de prédire les patients susceptibles d'évoluer vers une forme grave.

Tout patient infecté par le virus A(H1N1)v et présentant une accélération de la fréquence respiratoire justifie d'une prise en charge particulière dans la mesure où le risque d'aggravation est réel et rapide. Les sujets obèses, les femmes enceintes et les insuffisants respiratoires sont les plus à risque d'évolution péjorative mais des formes graves peuvent être observées chez des sujets sans facteurs de risque identifiés.

Une saturation d'oxygène inférieure à 92% chez un sujet sans antécédent respiratoire mérite d'être considérée comme signant un tableau de forme sévère. Le transfert en réanimation s'impose dès lors que la polypnée s'accroît. Chez le nourrisson de moins de 2 ans, la sévérité du tableau clinique s'établit le plus souvent sur l'association de signes cliniques non spécifiques (FR, SpO₂, conscience, signes de lutte...).

→ **Adulte :**

Le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) correspond aux situations extrêmes et se définit comme un patient présentant un rapport PaO₂/FiO₂ <150 persistant malgré les manœuvres recommandées d'optimisation de la ventilation. Dans ces situations se discute l'oxygénation extracorporelle (ECMO).

→ **Enfant :**

De façon plus spécifique, la gravité d'une infection grippale chez l'enfant est le plus souvent liée à la présence de facteurs sous-jacents, notamment respiratoire, cardiaque, neurologique voire un terrain immunodéprimé.

C] Options thérapeutiques:

1. TAMIFLU oral double dose (150 mg 2 fois par jour chez l'adulte et doublement des posologies pédiatriques) – Laboratoire Roche

Dans le cadre du dossier original soumis pour l'AMM de TAMIFLU, des données comparatives entre la dose standard et une double dose de TAMIFLU avaient été versées et ne mettaient pas en évidence de bénéfice additionnel de la double dose par rapport à la dose standard. Cependant, en l'absence de formes compliquées ou graves dans les essais réalisés dans le contexte de la pandémie saisonnière, cette comparaison a pu ne pas être discriminante.

Le recours à une utilisation hors AMM de TAMIFLU à double dose pendant 5 à 10 jours peut se justifier devant un tableau de forme grave de pandémie grippale au regard du pronostic vital potentiellement engagé, de l'absence de signal majeur de toxicité dans les données comparatives de l'AMM initiale et sur la base du rationnel suivant :

Dans les cas graves et notamment en cas de pneumonie virale primaire la réplication virale est intense et localisée au niveau du tractus respiratoire inférieur. Dans le cas des infections par le virus pandémique H1N1 2009, la présence d'une virémie a été décrite dans certains cas ce qui témoigne également de l'intensité de la réplication virale. De plus, s'agissant d'un virus nouveau, une réponse immunitaire spécifique en particulier humorale n'est pas présente d'emblée pour limiter la multiplication virale qui pourra également être plus prolongée.

- Les données disponibles avec une dose supérieure à la dose standard n'ont pas soulevé de problème majeur de toxicité dans les études comparatives initiales réalisées par les laboratoires Roche. Ceci est conforté par des données récentes issues de la littérature (Wattanagoon et al. 2009 AAC 53 :945)
- Cette dernière étude suggère que la distribution tissulaire de la forme active, l'Oseltamivir carboxylate est plus limitée que celle de la prodrogue (l'Oseltamivir).

- Dans un modèle d'infection intranasale de la souris qui correspond à une infection totale du tractus respiratoire, il a été montré qu'alors qu'une dose de 0,1 mg/kg ne permet pas de réduire la charge virale pulmonaire et dans le cerveau lors d'une infection létale par le virus A/Vietnam/1203/2004(H5N1), des doses plus élevées permettent de réduire de façon significative les charges virales pulmonaires (1 ou 10 mg/kg) et dans le cerveau (10 mg/kg) (Yen et al. 2005 JID 192 :665). Cet effet est plus marqué lorsque le traitement est prolongé de 5 jours à 8 jours. Ces effets se traduisent également par une augmentation significative du nombre et de la durée de survie des souris pour la dose de 10mg/kg et 5 jours de traitement et pour les doses de 1 et 10 mg/kg lors d'un traitement prolongé pendant 8 jours.
- Dans un modèle d'infection létale chez le furet par la souche hautement pathogène A/Vietnam/1203/2004(H5N1), alors que les furets étaient protégés par l'administration d'une dose de 5mg/kg (équivalent de la dose humaine) administrée 4h post-infection, ils ne l'étaient pas lorsque le traitement était démarré 24h après l'infection. En revanche, une dose de 25mg/kg administrée 24h post-infection s'est avérée protectrice (Govorkova et al. 2007 AAC 51 :1414).

Il ressort de ces études qu'un effet significatif de l'administration d'une dose plus élevée d'Oseltamivir est plus marqué pour les souches les plus pathogènes et à capacité de diffusion systémique, pour les infections pulmonaires par rapport aux infections restreintes au tractus respiratoire supérieur, lors d'une initiation retardée du traitement. Un effet bénéfique de l'augmentation de la durée du traitement est également à prendre en compte.

Dans le cas d'infections par les virus H5N1 l'émergence de virus résistants semble être liée à une réponse inadéquate au traitement avec le maintien d'un haut niveau de réplication virale ainsi que potentiellement dans certains cas à une durée limitée du traitement (de Jong et al 2005 NEJM 353 :2667. White et al. 2009 PLoS Medicine 6)

Dans la mesure où il est difficile de prédire les patients susceptibles de s'aggraver, le doublement de la dose de TAMIFLU peut se justifier sur la base d'une dynamique d'évolution jugée péjorative du patient.

Une étude comparative entre ces deux schémas de doses est en cours chez le sujet immunodéprimé transplanté de plus de 1 an.

Il est important d'insister sur la nécessité d'une initiation très rapide du TAMIFLU. Les formes graves rapportées dans la littérature sont en partie corrélées au délai dans la prise en charge thérapeutique.

A ce jour les isolats cliniques porteurs de la mutation H275Y (qui signe la résistance à l'Oseltamivir) rapportés dans le contexte de la pandémie grippale, ont été le plus souvent observés lors d'une utilisation inappropriée de l'antiviral (utilisation à dose prophylactique chez un sujet ayant acquis l'infection).

Utilisation du TAMIFLU chez le patient hémodialysé

Des propositions de schéma posologique sont en cours d'élaboration.

Utilisation du TAMIFLU oral via une sonde nasogastrique :

Les données publiées très limitées disponibles à ce jour sont néanmoins jugées rassurantes sur le passage systémique du Tamiflu double dose via une administration par sonde nasogastrique, le contenu de la gélule de Tamiflu étant mis en solution dans l'eau puis administré dans la sonde.

Cette utilisation nécessiterait une surveillance des taux plasmatiques, des investigations sont en cours en ce qui concerne leur faisabilité.

Une étude est en cours sur ce schéma d'administration de Tamiflu.

TAMIFLU IV : les laboratoires Roche ont informé l'Afssaps qu'ils ne seront pas en mesure de fournir le produit avant fin décembre 2009.

2. Zanamivir IV – Laboratoire GSK:

Cette formulation a été développée en parallèle de la forme inhalée il y a plusieurs années, des données non cliniques et cliniques sont disponibles avec cette voie d'administration. Un schéma de dose a été défini sur la base de ces données (600 mg deux fois par jour pendant 5 jours voire 10 jours et une dose adaptée au poids pour l'enfant à partir de 6 mois et chez l'insuffisant rénal cf annexe). Cette dose sera testée dans un essai de pharmacocinétique et tolérance qui vient d'être mis en place au niveau international (dont des centres français) chez des patients hospitalisés atteints de grippe confirmée. Cet essai vise à inclure des adultes mais également des enfants à partir de 6 mois.

En parallèle de cet essai, une mise à disposition du produit en France est possible par le biais d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique. La firme vient de lancer la production de cette forme injectable, les quantités disponibles sont actuellement limitées.

La dose utilisée dans le cadre de l'ATU sera la dose explorée dans l'essai.

Une mise à disposition du Zanamivir IV chez l'enfant de moins de 6 mois ne peut être envisagée à ce jour en l'absence de possibilité de recommandation posologique.

Les souches virales porteuses de la mutation signant la résistance à l'Oseltamivir (H275Y) semblent rester sensibles au Zanamivir.

3. Peramivir IV – Laboratoire BioCryst

Cet inhibiteur de la neuraminidase a été développé selon différentes voies d'administration : orale, IM et IV. A ce jour, le développement clinique ne se poursuit que pour la voie IV.

Plusieurs essais cliniques ont été réalisés avec ces différentes voies d'administration. Cependant, en raison de difficultés méthodologiques ils n'ont pas permis de valider l'efficacité du Peramivir dans le traitement de la grippe saisonnière.

Deux essais de phase III sont sur le point de débiter, l'un en Europe (pas de centre français) et l'autre aux USA.

Un accès compassionnel a été initié depuis le mois d'octobre 2009 aux US, chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant *et le nouveau-né*, pour les cas de grippe confirmée et nécessitant une hospitalisation.

La possibilité d'un recours au Peramivir pourrait être envisagée au niveau national, il reste néanmoins à en définir les modalités avec la firme (circuit du médicament).

Peramivir sélectionne *in vitro* la même mutation que l'Oseltamivir (H275Y) et donc n'aurait pas d'intérêt chez les sujets en échec de l'Oseltamivir (dont on ne pourrait exclure le lien avec l'émergence d'une résistance à l'Oseltamivir). Il pourrait cependant représenter une alternative en cas d'échec au Zanamivir dans la mesure où *in vitro* son activité semble être maintenue sur les souches résistantes au Zanamivir.

4. Ribavirine inhalée ou IV- Laboratoire MEDA :

La Ribavirine inhalée ou par voie IV est disponible en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative en particulier dans l'infection à Virus Respiratoire Syncytial.

Son utilisation est rapportée dans la littérature dans des cas de pandémie grippale.

Cependant, il n'est pas possible à ce jour d'émettre de recommandation sur cet antiviral dans ce contexte. Les données sur le modèle animal sont non convergentes et des schémas posologiques différents ont été explorés.

5. Point sur les associations :

- l'association de l'amantadine/rimantadine à l'oseltamivir est déconseillée en l'absence de données cliniques pertinentes compte tenu de la résistance des amantadanes à la souche pandémique A(H1N1)v
- l'association oseltamivir-zanamivir, est déconseillée compte tenu des résultats récents de l'essai BIVIR réalisé pendant l'épidémie grippale saisonnière 2008/2009 (résultats non encore publiés). Cet essai réalisé en France est un des plus gros essais de bithérapie de deux inhibiteurs de la neuraminidase et il suggère un antagonisme dont l'explication est en cours d'analyse.

- L'association d'un inhibiteur de la neuraminidase à la Ribavirine, soulève notamment le problème d'évaluer une synergie sans schéma de dose clair pour la Ribavirine. Une réflexion est encore en cours sur ce type d'associations, notamment pour répondre aux cas d'évolution très péjorative en pédiatrie.

D] Synthèse sur la recommandation de prise en charge thérapeutique :

Au total, en raison

- d'une quantité à ce jour limitée de Zanamivir IV
- de discussions encore en cours sur les modalités d'accès au Peramivir en France (circuit de distribution du médicament à définir)
- de l'absence de disponibilité immédiate de la forme IV de TAMIFLU

Les recommandations suivantes sont émises :

Chez les sujets adultes ou pédiatriques atteints de grippe pandémique confirmée avec facteurs de gravité tels que définis ci-dessus (Chap B) *et pouvant recevoir une forme orale (incluant l'administration par sonde nasogastrique)* :

- Oseltamivir double dose (hors AMM), à débiter le plus rapidement possible, pendant 5 jours (voire 10 jours notamment en cas d'immunodépression en raison d'une répllication virale prolongée).
S'il n'y a pas d'amélioration clinique décelable sous traitement ou si une aggravation clinique est observée malgré le traitement, cela peut notamment signer une résistance à l'oseltamivir, et le recours au Zanamivir IV par le biais d'une demande d'ATU nominative auprès de l'Afssaps peut se justifier.

Compte tenu d'une quantité très limitée à ce jour de Zanamivir injectable, les demandes d'ATU ne peuvent, pour des raisons d'équité, concerner qu'un nombre limité de patients qui présentent une forme grave de grippe A(H1N1)v confirmée à type de SDRA et qui ne répondent pas cliniquement au traitement par Oseltamivir double dose voire qui maintiennent une répllication virale au niveau des sites respiratoires (LBA) sous traitement par Oseltamivir.

Chez les sujets atteints de grippe pandémique confirmée *et ne pouvant recevoir la forme orale d'Oseltamivir*, l'utilisation de Zanamivir IV peut être envisagée d'emblée par le biais d'une demande d'ATU nominative.

A noter que les données chez l'animal ne suggèrent pas de risque particulier de l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase (Oseltamivir, Zanamivir et Peramivir) pour la femme enceinte. Les données d'exposition chez la femme enceinte sont cependant très limitées à ce jour en particulier pour le Zanamivir et le Peramivir ce qui impose de n'envisager leur recours qu'en cas de mise en jeu du pronostic vital et en l'absence d'alternative thérapeutique.

- *Pour les patients de moins de 6 mois ne pouvant recevoir l'Oseltamivir oral double dose*, il est difficile d'émettre des recommandations.

Le Zanamivir IV ne peut être envisagé dans la mesure où aucune recommandation posologique n'est testée à ce jour pour cet antiviral dans la strate d'âge de 0-6 mois.

Aussi, il peut être légitime au regard de la forte létalité dans la strate d'âge des 0-6 mois, de tenter l'utilisation de la Ribavirine inhalée ou IV sur le modèle de la prise en charge de l'infection à VRS. Son recours est possible par le biais d'une demande d'ATU nominative.

E] Conclusion

Les données disponibles à ce jour pour sous-tendre une recommandation de prise en charge par antiviraux des cas graves de grippe A(H1N1)v sont très limitées à ce jour.

Ce point d'information est actuellement centré sur l'utilisation d'Oseltamivir double dose (hors du cadre de l'AMM) et de Zanamivir IV (disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation).

L'initiation rapide d'un traitement antiviral est un élément critique de la prise en charge thérapeutique des patients.

La mise à disposition du Peramivir en France ne peut être envisagée dans l'immédiat mais ceci est susceptible d'évoluer.

Si accessible, son recours pourrait notamment être considéré chez l'enfant de 0 à 6 mois, en l'absence de possible recommandation posologique du Zanamivir dans cette strate d'âge. La place du Peramivir dépendra également de la disponibilité du Zanamivir IV en lien avec la situation de besoin.

L'accès de l'Oseltamivir IV en France ne semble pas envisageable avant fin décembre 2009.

Cette recommandation sera régulièrement actualisée en fonction des données disponibles et de l'information sur l'accessibilité des traitements (Peramivir IV, Oseltamivir IV).

Les patients traités par le biais d'une ATU devraient être inclus dans la mesure du possible dans les études de suivi : FLUCO et CORTIFLU, afin d'aider à documenter l'efficacité et le profil de tolérance dans le contexte de la pandémie grippale.

ANNEXE
ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion intraveineuse

PROPOSITION DE SCHEMA POSOLOGIQUE

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion intraveineuse se présente en flacon de 20 ml. Chaque flacon contient 200 mg de zanamivir.

a) Mode d'administration

La solution de zanamivir 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion intraveineuse doit être diluée dans une solution de NaCl 0.9%. La concentration de la solution diluée ne doit pas être inférieure à 0.2 mg/ml.

La perfusion doit être administrée à une vitesse constante sur une période d'environ 30 minutes.

b) Posologie et schéma d'administration

Le schéma d'administration est le suivant :

-Une dose initiale

- des doses biquotidiennes d'entretien démarrant 12 heures après le début de la perfusion de la dose initiale sauf pour :

- les patients ayant une CL_{Cr} ou une $CL_{EERC} \leq 15$ ml/min : le schéma d'administration de doses biquotidiennes d'entretien doit commencer 48 heures après le début de la perfusion de la dose initiale.

- les patients ayant une CL_{Cr} ou une CL_{EERC} comprise entre 15 et 30 ml/min, le schéma d'administration de doses biquotidiennes d'entretien doit commencer 24 heures après le début de la perfusion de la dose initiale.

Schéma posologique chez l'adulte, l'adolescent

Adultes et adolescents ≥13 ans	Dose initiale quelque soit la clairance à la créatinine	Dose d'entretien				
		CLCr (ml/min)				
		≥ 80	50 à < 80	30 à < 50	15 à < 30	< 15
600 mg	600 mg deux fois par jour	400 mg deux fois par jour	250 mg deux fois par jour	150 mg deux fois par jour	60 mg deux fois par jour	

Schéma posologique chez l'enfant

Enfants ≥ 6 mois < 13 ans Poids corporel	Dose initiale quelque soit la clairance à la créatinine	Dose d'entretien				
		CLCr (ml/min/1,73 m ²)				
		≥ 80	50 à < 80	30 à < 50	15 à < 30	< 15
19 à 37 kg ¹	16 mg/kg	16 mg/kg deux fois par jour	11 mg/kg deux fois par jour	6,5 mg/kg deux fois par jour	4 mg/kg deux fois par jour	1,5 mg/kg deux fois par jour
11 à < 19 kg	20 mg/kg	20 mg/kg deux fois par jour	13 mg/kg deux fois par jour	8 mg/kg deux fois par jour	5 mg/kg deux fois par jour	2 mg/kg deux fois par jour
< 11 kg	24 mg/kg	24 mg/kg deux fois par jour	16 mg/kg deux fois par jour	10 mg/kg deux fois par jour	6 mg/kg deux fois par jour	2,5 mg/kg deux fois par jour

¹ Les enfants âgés de moins de 13 ans et pesant plus de 37 kg doivent recevoir la dose recommandée pour les adultes et les adolescents

RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES POUR LES PATIENTS DIALYSES

1. Pour les patients sous procédure de dialyse intermittente, la posologie de Zanamivir est déterminée à partir de la CLcr.

- Pour les patients sous hémodialyse intermittente ou sous dialyse péritonéale intermittente, il est recommandé d'administrer les doses biquotidiennes de zanamivir déterminée sur la CLcr calculée, après la séance complète de dialyse.
- Pour les patients sous hémodialyse prolongée, hémodialyse quotidienne prolongée, ou hémodialyse quotidienne prolongée à efficacité réduite :
 - pendant la dialyse, la dose correspondant à une fonction rénale normale ($CLcr \geq 80$) doit être administrée (cf. tableau 3)
 - en dehors de la procédure de dialyse, la dose à administrer doit être déterminée en se basant sur la CLcr calculée (cf. tableau 3).

Tableau 3. Schéma posologique de ZANAMIVIR chez l'adulte, l'adolescent en fonction de la clairance de la créatinine (voir Rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » pour des détails complémentaires)

Adultes et adolescents ≥13 ans	Dose initiale quelque soit la clairance à la créatinine	Dose d'entretien				
		CLcr ou CL _{EERC} (ml/mn)				
		≥ 80	50 à < 80	30 à < 50	15 à < 30	< 15
600 mg	600 mg deux fois par jour	400 mg deux fois par jour	250 mg deux fois par jour	150 mg deux fois par jour	60 mg deux fois par jour	

2. Pour les patients insuffisants rénaux sévères sous épuration extrarénale continue (EERC), la dose de zanamivir doit être déterminée selon le tableau 1 ci-dessus, en utilisant la clairance de la technique d'EERC appropriée (CL_{EERC}) à la place de la Cl_{cr} calculée.

Pour l'ultrafiltration continue lente ou	$CL_{EERC} = Q_f$
Pour l'hémofiltration artériovoineuse continue	($Q_f =$ débit d'ultrafiltration en
ou	ml/min)
Pour l'hémofiltration veino-veineuse continue :	

Pour l'hémodialyse artériovoineuse continue	$CL_{EERC} = Q_d$
ou	($Q_d =$ débit du dialysat en ml/min.)
Pour l'hémodialyse veino-veineuse continue :	

Pour l'hémodiafiltration artériovoineuse	$CL_{EERC} = Q_f + Q_d$
continue ou	
Pour l'hémodiafiltration veino-veineuse	
continue :	

3. Pour les nourrissons et les enfants sous épuration extrarénale continue (EERC), la valeur de la CL_{EERC} (en ml/min) déterminée comme indiqué plus haut doit être multipliée par 1.73/surface corporelle (à convertir en ml/min/1.73m²) avant la sélection de la dose à partir du Tableau 4,

Tableau 4. Schéma posologique de ZANAMIVIR chez l'enfant, en fonction du poids et de la clairance de la créatinine (voir Rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » pour des détails complémentaires)

Enfants ≥ 6 mois < 13 ans Poids corporel	Dose initiale quelque soit la clairance à la créatinine	Dose d'entretien				
		CL _{cr} ou CL _{EERC} (ml/min/1,73 m ²)				
		≥ 80	50 à < 80	30 à < 50	15 à < 30	< 15
19 à 37 kg ¹	16 mg/kg	16 mg/kg deux fois par jour	11 mg/kg deux fois par jour	6,5 mg/kg deux fois par jour	4 mg/kg deux fois par jour	1,5 mg/kg deux fois par jour
11 à < 19 kg	20 mg/kg	20 mg/kg deux fois par jour	13 mg/kg deux fois par jour	8 mg/kg deux fois par jour	5 mg/kg deux fois par jour	2 mg/kg deux fois par jour
< 11 kg	24 mg/kg	24 mg/kg deux fois par jour	16 mg/kg deux fois par jour	10 mg/kg deux fois par jour	6 mg/kg deux fois par jour	2,5 mg/kg deux fois par jour

¹ Les enfants âgés de moins de 13 ans et pesant plus de 37 kg doivent recevoir la dose recommandée pour les adultes et les adolescents