

AVIS
D'EXPERTS

MAI 2019

EXPERTISE

AVIS D'EXPERTS
RELATIF À LA STRATÉGIE
DE CONSTITUTION D'UN STOCK
DE CONTRE-MESURES MÉDICALES
FACE À UNE PANDÉMIE GRIPPALE

Présentation des intervenants

Groupe d'experts

Président

Jean-Paul STAHL Professeur des universités - Praticien hospitalier, maladies infectieuses et tropicales, CHU Grenoble Alpes

Membres

Nathalie ARMAND Pharmacien hygiéniste - Praticien hospitalier, Centre hospitalier, Valence

Géraldine BARDON Infirmière de santé publique, Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes, Le Puy-en-Velay

Juliette BLOCH Mission Alerte et veille sanitaire, Anses, Maisons-Alfort

Patrice CHAGNAUD ANSM, Direction des contrôles, Lyon

Hélène COIGNARD Samu 69 et mission Coreb nationale, Praticien hospitalier, Hôpital Édouard Herriot, Lyon

Leïla GOFTI-LAROCHE Praticien hospitalier, CHU de Grenoble

Jean-Michel MANSUY Praticien hospitalier, Hôpitaux de Toulouse

Rémi MAYAN médecin, Centre médical Landouzy, Cambou-les-Bains

Jacques MOREAU Praticien hospitalier, médecine interne et maladies infectieuses, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille

Pierre-Alain RAEBER Médecin, Office fédéral de la santé publique, Berne, Suisse

Groupe de soutien scientifique

Corinne LE GOASTER Santé publique France

Philippe MAGNE Santé publique France

Alain MORIN Santé publique France

Nicole PELLETIER Santé publique France

Secrétariat

Samira MELLITI Santé publique France

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	1
SYNTHÈSE	4
Le cadre	4
La méthode	4
Principes préalables émis par les experts	4
Recommandations des experts	5
OVERVIEW	7
Context.....	7
Methodology.....	7
Preliminary principles issued by experts.....	7
Expert recommendations.....	8
Regarding other measures	8
SAISINE	10
CONSTRUCTION DE L'AVIS D'EXPERTS	11
Modalités de travail du groupe d'experts	11
ARGUMENTAIRE	12
1. Les antiviraux	12
1.1. L'efficacité des antiviraux : les molécules	12
1.2. Le point sur les recommandations existantes	14
1.3. Présentation des modalités de préparation à la pandémie dans les autres pays industrialisés (Annexe 2)	16
1.4. Données épidémiologiques et antiviraux (audition de Daniel Lévy-Bruhl et Bruno Lina, Annexe 3)	16
Conclusions et recommandations concernant les antiviraux.....	19
2. Les autres mesures	20
2.1. Les masques (audition du Pr. Fabrice Carrat)	20
2.2. Les vaccins	23
2.3. Les antibiotiques (auditions de Caroline Semaille et Isabelle Pellane, ANSM).....	27
2.4. Les respirateurs et matériels de réanimation	28
Conclusions et recommandations concernant les mesures autres	29
ANNEXES	31
Annexe 1 – Constitution du groupe d'experts	31
Annexe 2 – Modalités de préparation à une pandémie grippale dans les autres pays industrialisés (Benchmark international)	33

<i>Annexe A</i> : Contre-mesures médicales figurant dans les plans « Pandémie grippale » actualisés depuis 2014 et disponibles sur Internet	34
<i>Annexe B</i> . Méthode de calcul pour la constitution d'un stock national canadien d'antiviraux.....	40
Annexe 3 – Éléments de réponse aux questions posées par le Comité d'experts pandémie grippale de Santé publique France – Audition du 19/12/2017	42
Quel est le niveau d'efficacité des antiviraux ?	42
ACRONYMES.....	51
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	52

SYNTHÈSE

Le cadre

Dans le cadre de la préparation à une pandémie grippale, les autorités sanitaires françaises ont notamment décidé la constitution de stocks de contre-mesures médicales, en particulier de stocks physiques de mesures barrière et d'antiviraux, afin de pouvoir protéger et/ou prendre en charge la population cible de manière accélérée.

Il faut régulièrement réévaluer cette stratégie au regard de l'évolution des connaissances et des innovations disponibles.

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi Santé publique France le 14 novembre 2016 afin de disposer d'un avis relatif à la stratégie d'utilisation des antiviraux pour faire face à une pandémie et au dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux en s'appuyant sur des éléments probants.

La méthode

Un groupe d'experts indépendants a été constitué, et des sous-groupes de travail ont été constitués en son sein.

Le groupe d'experts a procédé à des auditions :

- Fabrice CARRAT, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Paris.
- Daniel LEVY-BRUHL, Santé publique France, Direction des maladies infectieuses, responsable de l'Unité maladies respiratoires et vaccination, Saint-Maurice.
- Bruno LINA, Centre national de référence virus influenza, Laboratoire associé, Lyon.
- Isabelle PELLANNE, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), Saint-Denis.
- Caroline SEMAILLE, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), Saint-Denis.

Principes préalables émis par les experts

- Le risque et la gravité d'une pandémie ne peuvent être prévus, ni la date de sa survenue.
- Chaque pandémie a ses propres caractéristiques, liées aussi bien au virus lui-même qu'aux conditions sanitaires et sociales du moment et au lieu d'émergence.
- Pour ces raisons, l'épidémie de grippe A(H1N1) de 2009/2010 ne peut être considérée comme une référence en termes de pandémie, en raison de sa relative bénignité. Mais tout aussi bien l'épidémie de 1918/1919, en raison de la virulence du virus et surtout des conditions sanitaires de l'époque, ne peut être considérée comme une référence de gravité pour notre époque. En revanche, ces pandémies peuvent constituer des bases pour modéliser et comparer des mesures de protection.
- Le risque doit être considéré comme important, mais sa survenue ne peut être datée. En conséquence un stock peut arriver à péremption sans qu'il y ait eu besoin de l'utiliser. Cela ne remet pas en cause la nécessité d'une préparation au risque. La constitution d'un stock devrait être considérée comme le paiement d'une assurance, que l'on souhaite, malgré la dépense, ne jamais avoir besoin d'utiliser. Sa constitution ne saurait ainsi être assimilée à une dépense indue.

- Les experts ont souhaité compléter leur avis sur les antiviraux par des considérations concernant les autres mesures barrière dans le cadre d'une stratégie globale.
- Ils n'ont pas souhaité s'exprimer sur une modélisation médico-économique, en l'absence des données nécessaires.
- Il leur est apparu souhaitable de souligner le besoin d'une collaboration européenne, dans ce cadre spécifique.
- Les experts insistent sur l'impérieuse nécessité de communication et de pédagogie coordonnée, à destination du grand public et des professionnels de santé notamment libéraux.

Recommandations des experts

Relatives aux antiviraux

- Toutes les études menées par les structures internationales concluent à l'intérêt des inhibiteurs de la neuraminidase en cas de grippe saisonnière et de pandémie.
- Les antiviraux actuellement disponibles (inhibiteurs de la neuraminidase) sont utiles, aussi bien en prophylaxie qu'en traitement curatif.
- L'efficacité des antiviraux est liée à leur administration précoce dans le cours de la maladie (48 premières heures). Un pré-positionnement de ces traitements au plus près des malades potentiels est indispensable et doit être accompagné d'une information aux prescripteurs.
- L'association entre oseltamivir et zanamivir, de même que la double dose n'ont pas d'intérêt pour un même patient.
- Aucune donnée nouvelle ne permet de remettre en cause les recommandations antérieures concernant la constitution d'un stock d'antiviraux.
- Ces recommandations sont similaires à celles faites par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et par d'autres pays.
- Il n'y a pas d'arguments pour modifier les indications préalablement définies, selon les stades de la pandémie :
 - initiale (contingemment) : malades et contacts ;
 - pandémie installée : malades et personnes contact à haut risque.
- Il n'y a pas d'argument pour modifier la recommandation relative au dimensionnement du stock : celui-ci doit permettre de traiter (curatif et préventif) 30 % de la population française (formes pédiatriques et formes adultes).
- Les antiviraux, avec les autres mesures barrière seront dans l'attente d'un vaccin, la seule possibilité de ralentissement de la diffusion de la pandémie.

Les connaissances et les moyens sont très évolutifs. Le décideur devra tenir compte du fait que la réponse apportée à cette saisine vaut à l'instant T sans présager des solutions qui pourraient émerger à terme.

Relatives aux autres mesures

- **Les masques**
 - Les recommandations d'utilisation des masques en cas de pandémie n'ont pas à être modifiées :
 - dans la communauté : masques de soins portés par les patients symptomatiques
 - en milieu hospitalier : masques de soins portés dès l'entrée en chambre d'un malade et masques FFP2 pour les soins invasifs ou à risque respiratoire.

- En cas de pandémie, le besoin en masques est d'une boîte de 50 masques par foyer, à raison de 20 millions de boîtes en cas d'atteinte de 30% de la population.
- L'importance du stock est à considérer en fonction des capacités d'approvisionnement garanties par les fabricants.
- Le stock doit être positionné au plus près des utilisateurs, avec un processus de distribution simple et lisible dans la communauté.
- Le stock devrait être renouvelé pour éviter d'atteindre la date de péremption des masques. Il convient plutôt de constituer un stock minimal à renouveler, l'objectif étant que ce stock puisse tourner pour être utilisé dans les établissements de santé et médico-sociaux un an avant leur péremption.
- Certaines associations en charge de patients particulièrement défavorisés devraient être dotées d'un stock de masques à distribuer.

- *Les vaccins*

- La vaccination reste le moyen essentiel de prévention et de lutte contre la pandémie.
- Le vaccin devrait être préférentiellement conditionné en mono-dose afin de favoriser l'acte vaccinal par tout professionnel de santé et en tout lieu approprié.
- Il n'est pas possible de constituer un stock de vaccins avant l'identification de la souche circulante.

- *Les antibiotiques*

- Les ruptures d'approvisionnement des antibiotiques utilisés en première intention en cas de complication des gripes sont fréquentes et seront amplifiées par une demande mondiale accrue.
- Il est recommandé de constituer un stock afin de pallier ces ruptures.
- Les molécules recommandées pour ce stock sont : amoxicilline/acide clavulanique, ceftriaxone et céfotaxime, compte tenu de la fréquence des ruptures et de leur utilisation recommandée dans cette indication.
- Il n'est pas recommandé de constituer de stock pour le traitement des autres infections sans lien avec la grippe.
- En cas de pandémie, 1,5% de la population devrait pouvoir bénéficier d'antibiotiques.
- Le stock pourrait être constitué sur cette base en prenant en compte les disponibilités d'antibiotiques et les capacités d'approvisionnement.
- Le stock devrait être équilibré en formes adulte et pédiatrique (ce qui inclut la céfotaxime) au prorata de la répartition des classes d'âge dans la population française.

- *Les respirateurs et ECMO*

- Il faut disposer d'un état des lieux régulièrement actualisé des respirateurs répondant au cahier des charges technique et des services de réanimation susceptibles d'accueillir et de prendre en charge ce type de patients très particuliers en termes techniques.
- Il n'est pas fondé de prépositionner des matériels supplémentaires en ECMO, sans les faire fonctionner en utilisation courante.
- Il convient de vérifier l'adéquation entre les ECMO et la disponibilité d'un personnel formé à leur utilisation.

OVERVIEW

Expert opinion:

Regarding the strategy for developing a series of medical countermeasures in the context of an influenza pandemic

Context

As part of the preparation for an influenza pandemic, the French health authorities decided to develop a series of medical countermeasures, especially with respect to stockpiling antivirals and physical barrier measures as well as securing its product production capacities (vaccines), in order to protect and/or treat the target population in an accelerated manner.

This strategy must be regularly reassessed considering the evolution of knowledge and innovations available.

On 14 November 2016, the Directorate General for Health (DGS) commissioned Santé publique France to issue an opinion on a strategy involving the use of antivirals in the event of a pandemic and the calculation of the national antiviral stockpile based on evidence.

Methodology

An independent group of experts was formed along with sub-working groups.

The group of experts conducted a series of hearings:

- Fabrice Carrat, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris.
- Daniel Levy-Bruhl, Santé publique France, Infectious Disease Department, Director of the Respiratory Disease and Vaccination Unit, Saint-Maurice.
- Bruno Lina, National Influenza Virus Reference Centre, Associate Laboratory, Lyon.
- Isabelle Pellanne, French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint-Denis.
- Caroline Semaille, French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint-Denis.

Preliminary principles issued by experts

- The risk and severity of a pandemic cannot be predicted, nor the date of its occurrence.
- Each pandemic has its own unique set of characteristics, which are determined by the virus itself as well as the health and social conditions of the time and place of the pandemic's emergence.
- For these reasons, the 2009/2010 influenza A (H1N1) epidemic cannot be considered a pandemic reference case due to its relatively benign nature. Due to the virulence of the virus and the sanitary conditions of the time, the 1918/1919 epidemic does not qualify as an indicator for the severity of a pandemic in modern times. However, these pandemics can serve as a starting point for modelling and comparing protective measures.
- The risk for a pandemic should be considered significant, but its occurrence cannot be dated. As a result, it is possible that stockpiled products will expire before they are needed. However, this does not call into question the need for risk preparedness. The constitution of a stock should be considered as an insurance premium that, despite its expense, will hopefully never be needed. Its constitution cannot be assimilated to undue expense. The experts wished to supplement their opinion on

antivirals with considerations regarding other barrier measures as part of a global strategy.

- They decided not to issue an opinion on a medico-economics modelling in the absence of the necessary data.
- They pointed to the need for collaboration with other European countries on this particular issue.
- The experts insisted on the importance of organising a coordinated communication and education campaign aimed at the general public and health professionals, especially those of the private sector.

Expert recommendations

Regarding antivirals

- All the studies carried out by the international structures conclude the interest of the neuraminidase inhibitors in case of seasonal influenza and pandemic.
- Currently available antivirals (neuraminidase inhibitors) are useful for both prophylaxis and curative treatment. The antivirals are effective if they are administered early on in the course of the disease (first 48 hours). Pre-positioning these treatments as close to potential patients as possible is essential and must be accompanied by information to prescribers.
- The combination of oseltamivir and zanamivir or the administration of a double dose does not provide an added benefit for the same patient.
- There is no new data to challenge previous recommendations for stocking antivirals.
- These recommendations are similar to those made by the World Health Organization (WHO) and by other countries.
- No arguments have been presented to modify the previously established indications for each stage of the pandemic:
 - initial (quota system): infected persons and contacts;
 - confirmed pandemic: infected persons and high-risk contacts.
- No evidence has been presented to justify a change to the recommended size of the stockpile. It must be large enough to treat (i.e. prevent and cure) 30% of the French population and include both adult and paediatric doses.
- Until a vaccine is developed, antivirals and other barrier measures are the only ways to slow down the spread of a pandemic.
- Science's knowledge and methods are constantly changing. Decision-makers should take into account the fact that the response to this consultation is only applicable to the current situation and does not reflect solutions that could emerge in the future.

Regarding other measures

Face masks

- The recommendations regarding the use of masks in the event of a pandemic should not be changed:
 - In community settings: masks should be worn by symptomatic patients;
 - In health facilities: masks should be worn as soon as a person enters the patient's room and FFP2 masks should be worn during invasive care or those with a respiratory risk.

- In the event of a pandemic, the need for masks is a box of 50 masks per household, with 20 million boxes if 30% of the population is affected.
- The importance of the stockpile is to be considered according to the supply capacities guaranteed by the manufacturers.
- The stockpile needs to be positioned the closest as possible to users, with a simple and understandable distribution process in the community.
- The stockpile should be renewed to avoid reaching the masks expiry date. It is preferable to build up a minimum stockpile to renew, the objective being that this stockpile can be used in health and medical-social facilities one year before their expiry date.
- Some associations that take care of especially disadvantaged patients should have a stockpile of masks that they can give out.

Vaccines

- Vaccination remains the number-one method for preventing and combating a pandemic.
- It is best for the vaccine to be packaged in a single dose to encourage patients to get their vaccinations from all health professionals and in any suitable location.
- A vaccine stockpile cannot be created until the circulating influenza strain has been identified.

Antibiotics

- There is often a shortage of first-line antibiotics used to treat flu complications. Such shortages will be even more pronounced in the event of increased global demand.
- Countries are advised to develop a stockpile to reduce the impact of a shortage.
- This stockpile should consist of amoxicillin/clavulanic acid, ceftriaxone, and cefotaxime given that they are often in short supply and are recommended for this indication.
- It is not recommended to create a stockpile for the treatment of other infections not related to influenza.
- In the event of a pandemic, 1.5% of the population should be able to benefit from antibiotics.
- The stock could be constituted on this basis taking into account antibiotic availability and supply capacities.
- The stockpile should contain both adult and paediatric forms (including cefotaxime) in proportion to the age distribution of the French population.

Respirators and ECMO

- There should be a regularly updated assessment of the respirators that meet the necessary technical specifications and of the intensive care departments that might treat this type of patient, which requires specific technical care.
- Extra ECMO equipment should not be stockpiled on site unless it is being used regularly.
- It is important to verify that the number of ECMO units matches the availability of staff that have been trained to use them.

SAISINE

Dans le cadre de la préparation à une pandémie grippale, les autorités sanitaires françaises ont notamment décidé la constitution de stocks de contre-mesures médicales, en particulier de stocks physiques de mesures barrières et d'antiviraux, afin de pouvoir, de manière accélérée, protéger et/ou prendre en charge la population cible. Les stocks physiques gérés par Santé publique France, gestionnaire pour le compte du ministère en charge de la Santé, permettent ainsi à l'État de disposer de contre-mesures immédiatement disponibles afin d'assurer la protection de la population.

Leur arrivée à péremption régulière nécessite pour l'agence de proposer aux pouvoirs publics un plan d'achat et d'entretien de ces stocks, garantissant à la fois une capacité de réponses adaptables et valides, des engagements financiers soutenables d'année en année et une optimisation de sa faculté à adapter le niveau de stocks aux circonstances et à la situation épidémique. Il faut régulièrement réévaluer cette stratégie au regard de l'évolution des connaissances et des innovations disponibles

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi Santé publique France le 14 novembre 2016 afin de disposer d'un avis relatif à la stratégie d'utilisation des antiviraux pour faire face à une pandémie et au dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux en s'appuyant sur des éléments probants.

CONSTRUCTION DE L'AVIS D'EXPERTS

Modalités de travail du groupe d'experts

La première étape a été de constituer un groupe d'experts indépendants (Annexe 1).

Le Groupe d'experts *ad hoc* s'est réuni cinq fois entre juin 2017 et juin 2018.

Des sous-groupes de travail ont été constitués et un « pilote » a été désigné pour chacun d'eux (Annexe 1).

Le groupe d'experts a procédé à des auditions :

- Fabrice CARRAT, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Paris.
- Daniel LEVY-BRUHL, Santé publique France, Direction des maladies infectieuses, Responsable de l'Unité maladies respiratoires et vaccination, Saint-Maurice.
- Bruno LINA, Centre national de référence virus influenza, Laboratoire associé, Lyon.
- Isabelle PELLANNE, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), Saint-Denis.
- Caroline SEMAILLE, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), Saint-Denis.

Le sous-groupe de travail « Benchmark » a utilisé la méthode de travail suivante :

- une revue de la littérature existante dans des pays de même taille que la France et ayant adopté des plans gouvernementaux de contre-mesures, si possible datant de moins de trois ans (2014) ;
- douze pays ont été retenus, qui ont mis à jour leur plan en cas de pandémie grippale, notamment en Europe et en Amérique du Nord ;
- des mots-clés ont été également retenus, comme : « response plan », « preparedness », « countermeasures », « pandemic influenza » et « stockpile ». Enfin, des thèmes ont été ciblés :
 - vaccins ;
 - antiviraux ;
 - stockage ;
 - antibiotiques ;
 - mesures non médicamenteuses ;
 - autres.
- Une synthèse a ensuite été réalisée.

Au final, cinq pays ont été retenus : le Canada, les États-Unis, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la Suisse (Annexe 2).

ARGUMENTAIRE

Les experts ont souhaité exprimer en préalable quelques principes :

- Le risque et la gravité d'une pandémie ne peuvent être prévus, ni la date de sa survenue.
- Chaque pandémie a ses propres caractéristiques, liées aussi bien au virus lui-même qu'aux conditions sanitaires et sociales du moment et au lieu d'émergence.
- Pour ces raisons, l'épidémie de grippe A(H1N1) de 2009/2010 ne peut être considérée comme une référence en termes de pandémie, en raison de sa relative bénignité. Mais tout aussi bien l'épidémie de 1918/1919, en raison de la virulence du virus et surtout des conditions sanitaires de l'époque, ne peut être considérée comme une référence de gravité pour notre époque. En revanche, ces pandémies peuvent constituer des bases pour appréhender, modéliser et comparer des mesures de protection.
- Le risque doit être considéré comme important, mais sa survenue ne peut être datée. En conséquence un stock peut arriver à péremption, sans qu'il y ait eu besoin de l'utiliser. Cela ne remet pas en cause la nécessité d'une préparation au risque. La constitution d'un stock devrait être considérée comme le paiement d'une assurance, que l'on souhaite, malgré la dépense, ne jamais avoir besoin d'utiliser. Sa constitution ne saurait ainsi être assimilée à une dépense indue.
- Les experts s'interrogent sur la possibilité d'éviter d'arriver à la péremption et à la destruction des stocks.
- Ils ont souhaité compléter leur avis sur les antiviraux par des considérations concernant les autres mesures barrière. dans le cadre d'une stratégie globale.
- Les experts insistent sur l'impérieuse nécessité de communication et de pédagogie coordonnée, à destination du grand public et des professionnels de santé notamment libéraux.
- Les experts n'ont pas souhaité s'exprimer sur une modélisation médico-économique, en l'absence des données nécessaires.
- Il leur est apparu souhaitable de souligner le besoin d'une collaboration européenne, dans ce cadre spécifique.
- L'argumentaire est déroulé selon les diverses interventions auprès du groupe d'experts.

Les experts n'ont pas considéré les aspects médico-économiques, en l'absence de données et dans le contexte de négociation en cours de marchés publics d'acquisition.

1. Les antiviraux

1.1. L'efficacité des antiviraux : les molécules

Il existe actuellement deux classes d'antiviraux disponibles : les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, peramivir et laninamivir), et les inhibiteurs de la protéine M2, les adamantanes, pour lesquels les virus de la grippe A sont très résistants (adamantine et rimantadine). Cette résistance explique que l'Organisation mondiale de la

santé (OMS) recommande l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) en cas d'indication d'antigrippal.

D'autres molécules sont en cours de développement, mais non encore disponibles sur le marché :

- un inhibiteur de la polymérase, le favipiravir, avec un tropisme antiviral très large ;
- un inhibiteur de l'endonucléase « cap-dépendant », qui inhibe la réplication virale.

Quelques publications récentes apportent des éléments utiles :

- Une étude de Marty *et al.*, publiée en 2017 dans « The Lancet Respiratory Medicine » [1], dont l'objectif était de comparer le zanamivir, administré par voie intraveineuse (IV), et l'oseltamivir oral (*per os* (PO)). Trois bras étaient définis : zanamivir IV 300 mg et 600 mg, et oseltamivir PO 75 mg. Cette étude multicentrique (97 hôpitaux, 26 pays) n'a pas permis de montrer une différence entre les trois bras étudiés (en termes de temps de réponse clinique et de nombre de décès).
- Une méta-analyse [2] évaluant l'efficacité de l'oseltamivir chez l'adulte (toutes les études analysées étaient supportées par le laboratoire Roche). Malgré ce lien d'intérêt, il est constaté un gain de temps de 21% sur la durée des symptômes chez les patients non graves traités par l'oseltamivir, par rapport à ceux du groupe placebo.
- Le peramivir¹ IV (inhibiteur de la neuraminidase) a été évalué [3] chez des patients cliniquement graves et chez des enfants atteints de grippe à virus A(H1N1). Le peramivir semble diminuer significativement la létalité. Chez l'adulte, comparé au placebo, le peramivir 300 mg réduit significativement la durée de la fièvre. Ce pourrait être une alternative intéressante, notamment pour les patients qui ne peuvent bénéficier d'une forme inhalée ou orale.
- Le peramivir et l'oseltamivir ont été comparés chez des patients admis en soins intensifs [4]. Le nombre des défaillances d'organes à l'inclusion est supérieur pour le peramivir, mais il n'y a pas de différence pour la létalité à 14 jours, et la durée du séjour dans les unités de soins intensifs.
- Le laninamivir est considéré au Japon comme une alternative à l'oseltamivir, en raison notamment des effets secondaires moindres. Une étude de Watanabe *et al.* [5] randomisée en double aveugle chez des patients non graves âgés de plus de 20 ans, a montré une non infériorité du laninamivir (une seule inhalation) par rapport à l'oseltamivir (deux administrations PO pendant cinq jours). De plus, au 3^e jour, la contagiosité des patients traités par laninamivir était inférieure.
- Une autre étude [6] en double aveugle, laninamivir (40 mg dose unique) *versus* placebo, a été conduite chez des adultes exposés au virus influenza. La diminution du risque était de 62,8% dans le cas de l'administration unique de laninamivir, par rapport au groupe placebo.
- Enfin il faut mentionner le favipiravir, un inhibiteur de la RNA polymérase RNA dépendante, approuvé au Japon dans le plan de lutte contre la pandémie [7]. Il est actif contre le virus A(H1N1) mais aussi contre les virus A(H5N1) et A(H7N9), et a un

¹ Peramivir (Alpivad®) dans le traitement de la grippe sans complication (adultes et enfants >2 ans). Avis favorable pour une Autorisation de mise sur le marché (AMM) du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). 22 février 2018.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-5-nouveaux-medicaments-6-avis-positifs-pour-des-extensions-d-indication-retour-sur-la-reunion-de-fevrier-2018-du-CHMP-Point-d-Information>

effet sur d'autres virus tels que les arénavirus, phlébovirus, hantavirus, flavivirus, entérovirus, alphavirus, virus respiratoire syncytial (VRS), norovirus, etc.

- Il a été également proposé dans le cadre de l'infection par le virus Ebola. Les éléments manquent actuellement pour le situer dans une stratégie thérapeutique.

La résistance aux antiviraux a été évaluée dans diverses études :

- Sur 14 000 souches de virus des grippe A et B, isolées de mai 2015 à mai 2016 [8], 0,8% arboraient une résistance vis-à-vis d'au moins un des quatre inhibiteurs de la neuraminidase (pour les souches de grippe A et B). La substitution H275Y conférant une résistance à l'oseltamivir et au peramivir était la plus fréquente, alors que la substitution S247R, impactant les quatre inhibiteurs était plus rarement observée. Cette étude montrait également que 1,8% des virus de la grippe A(H1N1) présentaient une mutation conférant une résistance, alors que le pourcentage n'était que de 0,5% pour la période 2014-2015. Il convient donc de demeurer vigilant et de surveiller l'évolution de cette résistance ;
- L'étude de souches d'influenza aviaries A(H7N9) isolées lors de la cinquième flambée épidémique chinoise en 2016-2017, objectivait la présence de mutations de résistance vis-à-vis d'un ou plusieurs inhibiteurs de la neuraminidase pour 10,8% des isolats [9].

1.2. Le point sur les recommandations existantes

1.2.1. Nationales

- **Commission de la transparence 2011 – Grippe saisonnière et pandémique [10].**
Au-delà de l'âge de 1 an, le service médical rendu (SMR) pour le traitement curatif par l'oseltamivir en cas de pandémie ou lors d'une épidémie ordinaire, est faible chez les personnes atteintes de formes graves, et chez les personnes ayant des facteurs de risque particuliers dont les femmes enceintes.
Pour les enfants âgés de moins de 12 mois, le SMR en traitement curatif est faible également, mais seulement en cas de pandémie.
Dans toutes les autres situations, le SMR dans le traitement curatif de la grippe est insuffisant.
- **Commission de la transparence - Révision 2012 – Grippe saisonnière et pandémique [11] :** pour une solution buvable pédiatrique d'oseltamivir.
Pour les patients âgés de plus de 1 an, rien ne change.
Pour les moins de 1 an, l'oseltamivir est indiqué en curatif (SMR faible) et en prophylaxie post-exposition (SMR insuffisant) lors d'une pandémie grippale.
- **Commission de la transparence - Révision 2014 – Grippe saisonnière et pandémique [12] :** l'oseltamivir n'a pas fait l'objet de nouvelles données par rapport au dernier avis.
- **Rapport du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) de mars 2011 – Grippe pandémique [13]**
Ce rapport préconise un traitement curatif précoce (moins de 48 heures après le début des symptômes), pour la prévention des formes graves de grippe saisonnière. Concernant le traitement préventif, l'efficacité en prophylaxie de contact a été confirmée à l'occasion de la grippe A(H1N1). Le traitement par oseltamivir est préconisé dans les Établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (Ehpad). Cette indication a d'ailleurs été au cœur de la démonstration de l'efficacité de ce médicament en vue de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Il permet de restreindre ou de bloquer la diffusion de l'épidémie. En cas de pandémie, le traitement préemptif est également recommandé par le HCSP, chez

des patients présentant un risque très élevé d'infection.

Ce rapport préconisait par ailleurs la constitution d'un stock permettant de traiter jusqu'à 30% de la population.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) de mars 2018 – Grippe saisonnière [14]**

Les données récentes des études, synthèses et méta-analyses sur l'efficacité et la tolérance de l'oseltamivir ne conduisent pas à une modification des recommandations antérieures du HCSP, lesquelles étaient déjà très ciblées.

Lors de la circulation des virus de la grippe saisonnière, le HCSP recommande une utilisation ciblée de cet antiviral en traitement curatif : chez les personnes à risque de complications visées par la vaccination, y compris les femmes enceintes et les enfants quel que soit l'âge, et chez les personnes présentant une grippe grave d'emblée.

En post-exposition, le traitement prophylactique s'adresse uniquement aux personnes jugées à risque de complication, à partir de l'âge d'un an, et aux collectivités de personnes à risque (personnes âgées). Et en traitement préemptif chez les personnes asymptomatiques à risque très élevé de complications grippales, qui ont été en contact étroit avec une personne grippée (tableau clinique compatible ou documentation microbiologique).

L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, celui-ci doit être initié le plus rapidement possible, sans attendre la confirmation virologique chez le cas ou chez le contact étroit.

1.2.2. Internationales

- **Les recommandations anglaises pour la grippe saisonnière [15]** sont de débiter le traitement dans les 48 heures pour les patients à risque présentant des symptômes grippaux.
- Aux États-Unis, les **recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)** sont en cours de révision. Celles qui sont en usage [16] conseillent également de donner le traitement aux patients à risque dans les 48 heures. Pour ce qui est de l'hospitalisation, il a été constaté que quel que soit le moment où l'antiviral est administré, la prise d'oseltamivir réduit la durée d'hospitalisation chez l'ensemble des patients. Par ailleurs, il est recommandé une prophylaxie sans attendre les effets de la vaccination récente. Enfin, ils conseillent le traitement pour les proches et les soignants de patients à risque, ainsi que pour les résidents d'une communauté affectée.
- **L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** recommande l'oseltamivir en cas de pandémie, même s'il y a peu d'essais randomisés [17].
- **L'OMS** a proposé en 2009 quatre recommandations [18], qui vont peut-être être réévaluées :
 1. L'oseltamivir est recommandé pour les patients graves ou à évolution rapide.
 2. S'il n'est pas possible de le leur prescrire, le zanamivir est indiqué.
 3. Les patients à risque et sans complication doivent être traités par l'oseltamivir ou le zanamivir, dès que possible.
 4. Les antiviraux ne sont pas indiqués chez les patients sans facteur de risque et sans complication.

Pour toutes ces recommandations, le niveau de preuve est faible.

- **Les Australiens** pensent, eux, qu'il existe des données de bonne qualité démontrant l'efficacité des antiviraux pour le traitement des cas, bien que l'impact sur les cas

graves n'ait pas été montré de façon évidente. Ils concluent également que la démonstration d'un effet sur la transmission est limitée et qu'il se restreint aux contacts en institution. Par ailleurs, ils constatent qu'il existe peu d'études récentes sur la relation coût/bénéfice du traitement. Ils recommandent donc une prophylaxie post-exposition, et, en fonction de la gravité de l'épidémie, proposent des scénarios où ils traitent soit les patients à risque, soit l'ensemble de la population.

Enfin, toujours pour la grippe saisonnière, les Australiens constatent que l'efficacité des antiviraux est démontrée pour un traitement dans les premières 48 heures, mais également, passé ce délai, pour les patients hospitalisés. Ils rejoignent ainsi le constat des Américains. Ils recommandent donc de traiter tous les patients dans les premières 48 heures [19].

1.3. Présentation des modalités de préparation à la pandémie dans les autres pays industrialisés (Annexe 2)

Pour les antiviraux, le stock pour traiter une population donnée, à raison de 10 doses par patient pour l'oseltamivir, concerne de 2,5% (États-Unis) à 30% (Allemagne) de la population générale.

En ce qui concerne la localisation des stocks, il s'agit toujours de structures placées sous la responsabilité des États : le *Strategic National Stockpile*, pour les États-Unis, et le *National Antiviral Stockpile*, pour le Canada. La pharmacie de l'armée joue ce rôle en Suisse et en Allemagne le stockage est fait au niveau de l'État fédéral et des Länder (voir tableau en Annexe 2).

Des questions restent en suspens en raison de la variabilité des hypothèses. Tout d'abord : comment est réalisée la gestion des stocks ? Qui en a la responsabilité (États, fabricants, etc.) ? Quelle est la méthode utilisée pour le dimensionnement des stocks ? À titre indicatif, le Canada estime que pour un taux d'attaque de 35%, le nombre de personnes à traiter serait de 17,5%, et que les stocks seraient constitués à 80% d'oseltamivir et à 20% de zanamivir.

1.4. Données épidémiologiques et antiviraux (audition de Daniel Lévy-Bruhl et Bruno Lina, Annexe 3)

Rappel des questions posées

- Quel est le niveau d'efficacité des antiviraux ?
- Quelle place pour les doubles doses en cas de forme grave ?
- Quelle est la vraisemblance d'une résistance significative aux antiviraux ?
- L'arrivée de nouveaux antiviraux sur le marché, supposés plus efficaces que l'oseltamivir, doit-elle influencer sur la constitution et le niveau d'un stock d'oseltamivir ?
- Quelles échéances (fourchettes) vraisemblables pour une nouvelle pandémie ?
- Une souche et une virulence sont-elles plus prévisibles que d'autres, ou bien le « flou » est-il total ?
- À partir de l'historique récent, quelle incidence vraisemblable dans les pays de l'hémisphère nord ?
- Une anticipation vaccinale sera-t-elle possible ? Quel impact prévisible si un vaccin est disponible ?
- Quel est le délai pour une modélisation à peu près précise, dès lors qu'une pandémie a débuté ?

En réponse, il est souligné par les deux personnes auditionnées que les questions posées par le Comité d'experts sont complexes et que tous les éléments ne sont pas disponibles pour répondre parfaitement à ces questions. Compte tenu des incertitudes, des hypothèses doivent donc être établies pour dessiner le champ des possibles. Par exemple, il est très difficile de répondre exactement à la question portant sur la date de survenue de la prochaine pandémie. Il faut être prudent et les éléments fournis n'ont pas tous un niveau de preuve élevé. Certains relèvent d'ailleurs davantage de l'opinion que de données scientifiquement prouvées.

Aussi bien pour les antiviraux que pour l'appréciation des risques pandémiques, les connaissances continuent de se construire.

De nouvelles molécules antivirales sont également appelées à entrer sur le marché et représenteront autant d'atouts pour la prise en charge de la grippe si les études aboutissent. Au vu des résultats obtenus à ce jour, ces nouvelles molécules seraient significativement plus efficaces que l'oseltamivir. Toutefois, ces produits en cours d'évaluation sont presque toujours utilisés en association avec l'oseltamivir, ce qui souligne par ailleurs sa place comme traitement de référence. L'association des antiviraux est parfaitement admise aujourd'hui pour les hépatites et le VIH, et il serait logique d'adopter la même approche pour la grippe car l'association permet de réduire le risque de développer des résistances et permet d'améliorer potentiellement la réponse antivirale. On peut supposer que les stocks qui seront à constituer dans le futur à moyen terme, en vue d'une éventuelle pandémie, porteront sur des produits qui ne sont pas encore disponibles à ce jour.

De nombreuses études ont été menées sur la grippe saisonnière, portant sur l'efficacité des antiviraux. Elles concluent toutes que les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) présentent un intérêt.

Les antiviraux largement évalués sont l'oseltamivir, le zanamivir et deux autres molécules commercialisées aux États-Unis, au Japon et en Corée, le laninamivir (par voie inhalée) et le peramivir (par voie injectable). En intention de traiter, il est observé une diminution de la durée des symptômes si le traitement est administré dans les 48 premières heures (environ une journée de gain sur la durée du traitement). Certaines études démontrent par ailleurs que les risques de complications (hospitalisation, infection respiratoire basse) sont diminués chez les patients à risque. En revanche, il reste difficile d'estimer les effets de ces molécules sur les risques de transmission. En Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), un traitement préemptif auprès des sujets en contact permet sans doute de réduire la chaîne de transmission à l'intérieur de l'établissement. Cependant, aucune publication scientifique ne le démontre pour le moment. Deux consortiums ont estimé que l'utilisation des INA réduit la mortalité avec un *odd ratio* de 0,81 avec un effet plus marqué lorsque le traitement est donné précocement. En revanche, ces travaux ne démontrent pas un effet des antiviraux sur la réduction des cas de pneumonies.

Le niveau d'efficacité des antiviraux sur les virus aviaires est plus complexe à évaluer que sur la grippe saisonnière. Sur la base des informations collectées pour le virus A(H5N1) et le virus A(H7N9), comme pour la grippe saisonnière, il est constaté qu'un traitement précoce améliore la survie. Cependant, comme pour la grippe saisonnière, il se développe des résistances en particulier chez les enfants et les personnes immunodéprimées. Ces résistances émergent avec des niveaux de fréquence similaires à ceux observés avec les virus humains classiques. Il existe par ailleurs une hétérogénéité des inhibiteurs de la neuraminidase et certains virus – même s'ils sont en nombre réduit – sont résistants aux INA chez les oiseaux.

On ne sait pas actuellement si le retrait de l'oseltamivir de la première liste des médicaments essentiels par l'OMS est définitif. À ce jour, cette décision n'a pas entraîné de modifications des recommandations pour son utilisation en préventif. L'utilisation de la molécule en prophylaxie reste intéressante, en particulier dans les phases initiales d'émergence de la pandémie, lors du premier foyer comme lors de la phase d'endiguement, bien entendu associé

à d'autres mesures (mise en isolement, etc.). Cette solution permet de gagner du temps jusqu'à la mise à disposition du vaccin. Les modèles actuels ne remettent pas en question l'utilisation de l'oseltamivir en prophylaxie post-exposition. Enfin, toutes les études démontrent que l'efficacité de l'oseltamivir dépend du moment de la première administration, ce qui tend, d'une certaine façon, à prouver son efficacité intrinsèque.

Cependant, les évaluations Cochrane concluent à une faible efficacité du produit au-delà de la réduction de la durée de la maladie (de quelques heures) et concluent que les inhibiteurs de la neuraminidase ne permettent pas de réduire les complications (formes sévères, hospitalisations, décès) [20]. Cochrane prend uniquement en compte les essais contrôlés. Cette méthode ne prend pas en compte les études observationnelles, très importantes dans le cas d'épidémies à grande échelle. Ainsi, l'absence de données robustes selon ces critères stricts, ne permet pas de conclure pour autant à l'inefficacité des antiviraux.

Depuis 2009, le corpus de données observationnelles s'est enrichi. Ces études indiquent que les antiviraux permettent de réduire la mortalité de 20% [21,22]. Toutefois, ces études observationnelles présentent des biais, notamment des biais d'indication en fonction de l'état de santé des sujets au moment de l'administration. Les biais tiennent aussi au délai entre l'apparition des premiers signes et l'administration de l'oseltamivir.

En dépit de ces éléments, les experts auditionnés concluent que l'oseltamivir en curatif est utile.

Des essais ont porté sur la combinaison des deux inhibiteurs de la neuraminidase les plus utilisés (oseltamivir et zanamivir) et démontrent tous que cette association ne présente aucun intérêt. Les nouvelles molécules en cours d'évaluation sont par ailleurs toutes proposées en association avec l'oseltamivir, ce qui lui reconnaît le rôle de traitement de référence.

Il n'a jamais été démontré que la double dose améliore la survie ou influe sur la durée de la maladie. De plus, il ressort des publications, une majoration des effets secondaires liés à cette double dose [23,24].

La France ne peut pas se priver de l'oseltamivir au prétexte que d'autres molécules plus performantes pourraient entrer sur le marché dans un futur plus ou moins proche. En revanche, la question du dimensionnement de ce stock reste complexe. Il n'y a pas, à ce jour, d'arguments qui amèneraient à revoir la hauteur de ce stock en fonction de nouvelles molécules qui pourraient être disponibles, ce d'autant que le calendrier de mise à disposition de ces produits n'est pas connu.

Le stock n'est pas la finalité ultime, le plus important est de pouvoir le mobiliser aux bons endroits, aux bons moments et auprès des bonnes personnes (notamment concernant la prophylaxie) sans connaissance de l'ampleur de la pandémie. Cette organisation logistique est indissociable du stock lui-même.

En ce qui concerne le niveau de stock recommandé :

- ***pour les cas graves*** requérant potentiellement de l'oseltamivir IV (pour l'instant disponible en France uniquement sous forme d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)), l'hypothèse du Haut Conseil de la santé publique de 2006 (à savoir 1% de la population) peut être conservée, en l'absence de nouvelles données ;
- ***pour la population générale***, les recommandations concernant la proportion de la population à traiter en curatif (de 20% à 25%) sont fondées sur des travaux de modélisation qui anticipent un taux de 30% à 35% de la population atteints par la pandémie. Il est vrai que l'impact direct d'une utilisation large des antiviraux en curatif, c'est-à-dire sur la durée d'expression virale et la transmission de la maladie,

est difficile à estimer. La grippe étant transmise dans les toutes premières heures, administrer un traitement antiviral plus tardivement a peu d'effet. L'hypothèse tient cependant compte des bénéfices indirects du traitement ;

- quant aux doses à prévoir en prophylaxie, le Haut Conseil de la santé publique estimait les besoins à 3,5 millions, en plus des doses pour traiter les cas (500 000) ;
- la stratégie a évolué par la suite. En 2008, le Comité de lutte contre la grippe a réduit la prophylaxie aux contacts étroits, c'est-à-dire aux professionnels de santé et aux personnes vivant sous le même toit ;
- en 2011, le Haut Conseil de la santé publique a recommandé les antiviraux en curatif pour 20% à 25% de la population, ainsi qu'une réserve pour la prophylaxie.

La stratégie en matière de traitement curatif fait consensus dans tous les pays et elle est la même dans la phase d'endiguement et dans la phase de la circulation active : elle consiste à traiter tous les cas. Il n'en est pas de même pour la prophylaxie. Pendant la phase d'endiguement, une prophylaxie de tous les contacts vise à ralentir la propagation du virus dans l'attente du vaccin, en identifiant toutes les introductions possibles du virus. La prophylaxie présente un intérêt tout particulièrement quand le virus est peu transmissible et que le stock n'est constitué que pour 10% de la population. En France, la prophylaxie est à dose curative pour les patients les plus à risque, c'est-à-dire avec deux fois plus de doses pendant deux fois moins de temps. Pendant la phase de circulation active, les pays ne recommandent plus une prophylaxie à l'ensemble des contacts, la limitant aux contacts qui sont les plus à risque en fonction des stocks disponibles et des caractéristiques de la grippe (formes et transmissibilité). La priorité est de pouvoir traiter tous les cas. La prophylaxie est moins prioritaire une fois que le virus circule activement.

L'approche de la vaccination dans un contexte pandémique pourrait évoluer avec les recherches en cours sur les évolutions vaccinales (vaccins protéiques, vaccins atténués, vaccins universels). La mise à disposition d'un vaccin ne peut pas être anticipée. En conséquence, il n'est pas possible d'en faire un paramètre pour le dimensionnement d'un stock d'antiviraux.

Conclusions et recommandations concernant les antiviraux

- ✓ Toutes les études menées par les structures internationales concluent à l'intérêt des inhibiteurs de la neuraminidase en cas de grippe saisonnière et de pandémie.
- ✓ Les antiviraux actuellement disponibles (inhibiteurs de la neuraminidase) sont utiles, aussi bien en prophylaxie qu'en traitement curatif.
- ✓ L'efficacité des antiviraux est liée à leur administration précoce dans le cours de la maladie (48 premières heures). Un pré-positionnement de ces traitements au plus près des malades potentiels est indispensable et doit être accompagné d'une information aux prescripteurs.
- ✓ L'association entre oseltamivir et zanamivir, de même que la double dose n'ont pas d'intérêt pour un même patient.
- ✓ Aucune donnée nouvelle ne permet de remettre en cause les recommandations antérieures concernant la constitution d'un stock d'antiviraux.
- ✓ Ces recommandations sont similaires à celles faites par l'OMS et par d'autres pays.
- ✓ Il n'y a pas d'arguments pour modifier les indications préalablement définies, selon les stades de la pandémie :
- ✓ initiale (contingemment) : malades et contacts ;

- ✓ pandémie installée : malades et personnes contact à haut risque.
- ✓ Il n'y a pas d'argument pour modifier la recommandation relative au dimensionnement du stock : celui-ci doit permettre de traiter (curatif et préventif) 30% de la population française (formes pédiatriques et formes adultes).
- ✓ Les antiviraux, avec les autres mesures barrière seront dans l'attente d'un vaccin, la seule possibilité de ralentissement de la diffusion de la pandémie.
- ✓ Les connaissances et les moyens sont très évolutifs. Le décideur devra tenir compte du fait que la réponse apportée à cette saisine vaut à l'instant T sans présager des solutions qui pourraient émerger à terme.

2. Les autres mesures

Le groupe de travail « Benchmark » a rapporté des éléments à partir de son analyse des pays environnants, et des auditions spécifiques ont permis de développer les argumentaires.

2.1. Les masques (audition du Pr. Fabrice Carrat)

Les pays européens constituent des stocks de masques, dont ils recommandent l'usage, contrairement aux pays américains, qui ne les recommandent qu'aux personnes symptomatiques dans les lieux publics.

Rappel des questions posées

- Quelle est l'efficacité actuellement reconnue au port du masque ?
- Quelles sont les modalités d'utilisation ?
- Convient-il de modifier les recommandations 2009/2010 ?

Il existe trois modes de transmission de la grippe :

- *via* les gouttelettes (>8 μm) émises lors de la toux avec un rayon d'action de 2 mètres-2,50 mètres environ ;
- *via* les aérosols (<5 μm) ;
- *via* les surfaces contaminées lorsque les gouttelettes tombent sur les surfaces.

Cependant, la part respective de ces différents modes de transmission reste largement méconnue.

Deux types de dispositifs sont disponibles pour se protéger :

- les masques chirurgicaux ou masque de soins qui évitent de contaminer le champ opératoire, empêchent les projections de gouttelettes de salive ou de sécrétions des voies aériennes supérieures, mais ne sont pas adaptés *a priori* pour filtrer les aérosols ;
- les appareils de protection respiratoire (APR) qui protègent contre l'inhalation d'agents infectieux. En raison d'une procédure de mise en place sur le visage, il convient de former les utilisateurs. Par ailleurs, ces appareils doivent être changés très régulièrement pour rester efficaces.

Des études observationnelles ont porté sur l'efficacité des masques. Pour le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), dont la durée d'incubation est de 3-5 jours en moyenne, l'*odd ratio* serait de 0,32 pour les individus portant un masque chirurgical. L'efficacité du port du masque chirurgical serait donc de 68% pour la diminution de la transmission du SRAS. Son efficacité serait de 91% avec un APR N95 [25]. Une étude cas-témoin a étudié un vol New York-Fuzhou via une escale par Hong-Kong sur la base de 9 cas de grippe A(H1N1) et de 32 témoins. Cette étude cas-témoin laisse supposer que le port du masque chirurgical a apporté une protection aux individus pour réduire la transmission [26].

Des essais cliniques randomisés ont également porté sur cette thématique de recherche. Ces études visaient deux catégories de public : le personnel soignant et l'ensemble de la population.

- *Pour les soignants*

Cinq essais ont été réalisés en visant le public des personnels soignants, dont le plus connu a été publié dans JAMA en 2009 [27] : il comparait l'efficacité du port du masque chirurgical *versus* le port de l'appareil respiratoire chez des sujets non infectés mais exposés à un risque infectieux, sur un critère de jugement de survenue d'une infection grippale (objectivée par un syndrome grippal et un prélèvement positif ou par une séroconversion entre le début de l'étude et la fin de l'étude). Les résultats de cette étude ne montrent pas de différence sachant que les personnels soignants pouvaient être aussi exposés au virus de la grippe dans leur vie quotidienne en dehors de l'hôpital (dans les transports, à leur domicile, etc.).

L'étude Mac Intyre de 2011 [28], menée sur le périmètre de 15 hôpitaux chinois, compare le port du masque chirurgical *versus* le port de l'appareil de protection respiratoire (APR) avec ou sans *fit test*. Il en ressort une efficacité plus grande du port de l'APR.

La suite de cette étude conduite en 2013 a démontré une efficacité de l'APR en matière de réduction de la transmission chez les soignants s'il est porté en tout temps (et non uniquement pour les expositions à des individus potentiellement contaminants) [29].

Une autre étude menée au Vietnam a comparé le port du masque en tissu et le port du masque chirurgical. Il en ressort une plus grande efficacité du port du masque chirurgical et du masque en tissu par rapport au groupe contrôle (qui ne porte rien) [30].

De ces études, il peut être annoncé une efficacité supérieure de l'APR par rapport au port du masque chirurgical chez les soignants.

- *Dans la communauté*

Neuf essais randomisés ont étudié l'efficacité du port du masque dans la grippe saisonnière, dans la communauté. Parmi ces études, cinq ont porté sur l'efficacité du port du masque chirurgical et de l'hygiène des mains dans le cadre familial. Deux études ont porté sur l'efficacité du port du masque chirurgical porté en continu, en préventif, pour les circulations des étudiants dans leur résidence. En intention de traiter, aucun de ces essais ne met en évidence une différence significative en faveur du port du masque [31-35].

Il ressort des résultats de ces différentes études menées en population générale que le port du masque ne démontre pas son efficacité lorsque les individus ne sont pas exposés à un virus hautement pathogène. Ces résultats tiennent au retard à la mise en place de l'intervention, sachant que la grippe est une maladie qui se transmet vite (alors que le délai d'incubation est plus long pour le SRAS).

En outre, alors que la population entend parler de la grippe saisonnière chaque année, il faut reconnaître que les individus sont peu enclins à porter un masque de manière rigoureuse. L'observance est peu élevée. De plus, il existe d'autres modes de transmission de la grippe que par les gouttelettes.

- *Sur un plan « expérimental »*

Une autre étude a concerné 37 patients infectés par le virus grippal (21 type A et 16 type B) depuis moins de 72 heures. Ces individus ont été placés dans des cabines de soufflerie permettant de vérifier l'émission des gouttelettes et aérosols, avec et sans port de masque ; 16 sujets sur 37 (43%) ont émis des gouttelettes infectantes sans masque contre seulement 11% avec le port du masque. En revanche, 92% émettent des aérosols quand ils ne portent pas de masques contre 78% avec port de masque [36].

Une étude menée par Cowling a porté sur la charge virale pour la grippe saisonnière et la grippe pandémique. Il en ressort que la durée pendant laquelle la charge virale est infectante est limitée à 2,5 jours [37]. Le port du masque a donc une efficacité réduite avant l'apparition des symptômes.

- *En ce qui concerne les autres mesures d'hygiène*

Dans les foyers où la grippe est apparue depuis moins de 36 heures, chez des sujets confirmés, le nombre de cas familiaux secondaires est réduit lorsque l'hygiène des mains est assurée. Il est observé que la compliance aux mesures d'hygiène est bonne sur une durée de 7 jours, chez les individus malades comme chez les individus contacts. En revanche, la compliance au masque est mauvaise dans les deux cas [32].

Une autre étude démontre que la persistance du virus grippal est de 48h sur du bois, de 24h sur du plastique ou du métal et de 8h sur du tissu [38].

L'observance du port du masque apparaît peu élevée. Le port du masque chirurgical par l'individu malade peut être efficace, cependant le risque de dérive est important.

Au vu de ces éléments, on peut conclure que peu d'éléments factuels permettent d'affirmer que le masque est une protection très efficace dans la communauté. L'hygiène des mains (avec ou sans solution hydro-alcoolique) apparaît au moins aussi efficace que le port du masque.

Il est donc proposé le port du masque pour l'individu malade et l'hygiène des mains pour tous. Préconiser le port du masque dans les transports est discutable.

Le port du masque pour les sujets en contact avec un individu malade est également envisageable.

Dans ce cadre, la rapidité d'intervention est essentielle. À titre d'exemple de recommandation en faveur de la rapidité, la Suisse a recommandé à ses habitants de constituer un stock de 50 masques disponibles en préventif au domicile. Pour cela, la Suisse a dû créer le marché et nouer un accord avec l'industrie pour réduire les coûts d'achat (pour le fixer à environ 7 centimes). Cette recommandation a été relativement bien suivie par la population.

Les recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) de 2013 et 2018 préconisent en milieu de soin : le port des masques chirurgicaux ou médicaux par les personnes symptomatiques et le port des masques chirurgicaux ou des protections de type FFP par le personnel soignant, en particulier lors des gestes invasifs [39,40].

L'avis de la SF2H du 23 mars 2018 préconise la mise à disposition de plusieurs tailles et de plusieurs formes de masques afin de les ajuster à la morphologie des personnes amenées à porter lesdits masques et la formation à l'utilisation (*Fit test*).

Actuellement le port du masque (Plan pandémie grippale, fiche C4 mesures barrières sanitaires) est proposé à toute personne vivant dans l'entourage d'un cas de grippe possible ou confirmé et à toute personne exerçant des activités de vie collective.

En Angleterre et en Belgique, le port du masque en population générale n'est pas recommandé. Le port du masque n'est pas culturellement admis en Europe, contrairement à ce qui est observé en Asie. L'adoption du masque diffère donc de façon très significative suivant les zones géographiques, contrairement à l'utilisation de la solution hydro-alcoolique qui est désormais mieux admise en communauté. De ce fait, les recommandations devront être assorties de mesures sociales en vue d'inciter les personnes à rester à leur domicile.

Il ressort ainsi qu'il n'y a aucun élément nouveau qui amènerait à modifier les recommandations émises pour l'épisode 2009/2010, à savoir :

- dans la communauté : masques de soins portés par les patients symptomatiques ;
- dans le milieu hospitalier : respect des précautions gouttelettes (masques de soins portés dès l'entrée en chambre d'un malade et APR de type FFP2 pour les soins à risque d'aérosolisation).

2.2. Les vaccins

Les vaccins sont à l'échelon préventif ce que représentent les antiviraux au plan curatif et leur rôle prépondérant en situation de pandémie n'est pas discuté.

Les questions qui se posent en phase de préparation sont les suivantes.

- *Quelles souches virales doivent être utilisées, et sous quelle forme ?*

Tout comme pour la grippe saisonnière annuellement et comme lors de la pandémie de 2009, la souche circulante sera identifiée et proposée sur la base d'études qui feront l'objet d'un consensus mondial piloté par l'OMS. Actuellement, il est donc impossible de prédire quelle sera la souche responsable de la prochaine pandémie. La grande majorité des vaccins contre la grippe (saisonnière et pandémique) sont des vaccins inactivés soit sous la forme « *split inactivated virus* » ou « *purified virus proteins* », produits soit sur œufs, soit sur cellules.

- *Faut-il prévoir un vaccin avec ou sans adjuvant, et si oui, lequel ?*

À l'heure actuelle, il est difficile d'anticiper la nécessité d'un adjuvant. Une souche ayant un excellent rendement de production, induisant une protection suffisante sans adjuvant, représente un scénario idéal, mais pas l'unique hypothèse. Le défi sera de développer et de produire rapidement des vaccins en nombre suffisant contre une souche virale aujourd'hui non identifiée, afin d'assurer une couverture optimale de la population. L'utilisation d'un adjuvant présente des avantages :

- réduire la quantité d'antigène par dose de vaccin tout en conservant une réponse vaccinale optimale, et ainsi, produire davantage de doses, dans un rapport qui peut aller de 1 à 2 à 1 à 4 pour une même quantité d'antigènes ;
- favoriser une efficacité immunitaire plus large, utile en cas de mutation du virus, donc susceptible d'assurer un certain degré de protection vaccinale face à une souche virale modifiée.

Les choix pour un type de vaccin sans adjuvant ou avec adjuvant doivent s'appuyer sur un certain nombre de facteurs tels que :

- les groupes de population à vacciner. Par exemple, les personnes immunologiquement plus vulnérables : femmes enceintes, très jeunes enfants, personnes immunodéprimées ;
- la réduction potentielle du schéma vaccinal de deux à une seule dose ;
- la souche identifiée : exemple de A(H1N1) adjuvant non nécessaire (idem grippe saisonnière) *versus* H5N1 (adjuvant nécessaire) ;
- le rendement de production (quantité d'antigènes nécessaire et disponible) ;

- l'efficacité clinique ;
- la perception des adjuvants de la part des autorités et du grand public² ;
- les effets indésirables potentiels ou rencontrés lors de la pandémie précédente.

Il existe plusieurs types d'adjuvants principalement à base de sels d'aluminium ou d'émulsion huile dans eau. Lors de la pandémie précédente, les adjuvants à base de sels d'aluminium ne sont pas entrés dans la composition des vaccins autorisés. Il est peu probable qu'ils le soient dans la perspective d'une nouvelle pandémie compte-tenu du contexte actuel de défiance malgré une utilisation de longue date et un recul de pharmacovigilance important mettant en évidence uniquement des effets indésirables locaux et bénins.

- *Pour quel mode de production faut-il opter ?*

Même si les techniques de production sont maîtrisées du fait de la production annuelle des vaccins saisonniers, en cas de pandémie l'approvisionnement en œufs doit être sécurisé.

L'accès au plan de continuité des fabricants est un élément essentiel pour s'assurer de la mise à disposition d'une quantité suffisante d'œufs garantissant la production de vaccins. Pour cela, le recours à plusieurs fabricants paraît être un moyen de diversifier les sources d'approvisionnement et ainsi de limiter les risques de pénurie.

- Il faut envisager l'hypothèse que la souche virale impliquée dans la pandémie pourrait avoir un rendement de production faible ce qui pourrait avoir pour conséquence une surconsommation d'œufs. Il faut au minimum 12 semaines pour produire les premiers lots d'un vaccin pandémique.
- Le vaccin cultivé sur cellules et ne contenant pas d'adjuvant ne doit pas être négligé car il présente une alternative indispensable aux personnes allergiques aux protéines d'œufs. La production sur cellules permet aussi de s'affranchir de l'utilisation d'antibiotiques habituellement utilisés lors de la culture sur œufs. Les populations allergiques à ces molécules seront de fait à vacciner avec ce type de vaccins. Lors de la pandémie précédente, son utilisation a été faible (7 000 doses).

Tout comme pour les œufs, il est difficile d'anticiper la capacité de la souche pandémique à se multiplier sur ce support. Le rendement de la production dépendra de l'adaptabilité de la souche. Le seul recours à ce type de production n'est pour l'instant pas envisageable.

- *Des conditionnements monodoses ou multidoses ?*

La stratégie adoptée pour la campagne de vaccination orientera vers le type de conditionnement nécessaire pour assurer une couverture vaccinale maximale. Le conditionnement en multidoses est à privilégier si la campagne s'organise majoritairement autour de centres de vaccinations ; le conditionnement sous forme monodose est plus adapté à une campagne de vaccination organisée autour du dispositif avec les médecins libéraux.

Cependant, plusieurs facteurs pourraient influencer la nécessité d'avoir à disposition les deux types de présentation :

- une pandémie sévère aurait un impact sur la demande de vaccins par le grand public. On peut facilement anticiper que, dans cette hypothèse, les médecins exerçant en cabinet de ville ne pourraient pas faire face seuls à un afflux de personnes souhaitant se faire vacciner. Le support de centres de vaccination avec la mise à disposition de vaccins en présentation multidoses serait alors nécessaire. Dans ce cas, on veillera au stockage de matériel d'injection à usage unique requis ;

² Lors de la pandémie 2009, les États-Unis, la Chine et l'Australie ont utilisé des vaccins sans adjuvant contrairement à la pratique européenne, en France notamment où des vaccins sans adjuvant ont été également utilisés mais en quantité beaucoup moins importante [41].

- une pandémie d'intensité "modérée à faible" (de type 2009) pourrait certainement être contrôlée en se limitant à des vaccinations avec des présentations monodoses dispensées dans les cabinets des médecins libéraux ;
- la mise à disposition de doses de vaccin pour les enfants présuppose la disponibilité de vaccins en présentation pédiatrique (avec une quantité d'antigènes divisée par 2 par rapport à la présentation adulte) aussi bien sous forme de monodoses que multidoses.

La mise à disposition des deux types de conditionnement, afin d'anticiper des hypothèses de gravité comprises entre les deux scénarios cités plus hauts, est une possibilité qui ne doit pas être écartée par les autorités de santé.

L'administration d'un vaccin intra-nasal (actuellement produit sur cellules et visant les enfants) représente une alternative potentielle à considérer.

- *À quelle procédure est soumise l'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin pandémique ?*

L'évaluation des vaccins grippaux est basée sur leur « efficacité » sérologique. Cependant, les essais cliniques limités effectués en titrant les anticorps ne reflètent que pour partie l'immunité protectrice. Dans tous les cas, l'obtention d'une AMM européenne sera une condition préalable à l'utilisation des vaccins dans le cadre de la pandémie. La procédure de reconnaissance mutuelle est appliquée au sein de l'Union européenne.

- Pour disposer rapidement d'un vaccin pandémique, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a adapté ses procédures d'évaluation pour réduire le délai d'attribution des Autorisations de mise sur le marché (AMM). Des dossiers de vaccins pandémiques "mock-up" peuvent être soumis avant l'apparition de ladite pandémie.
- Cette procédure s'appuie sur l'hypothèse que l'on peut extrapoler le résultat des essais cliniques faits sur la souche du virus H5N1, l'écart de composition entre cette souche grippale et la souche pandémique actuelle (différence d'antigènes) n'étant pas de nature à modifier de façon significative le profil d'efficacité et de sécurité du vaccin, compte tenu notamment de la similarité des méthodes de production et de contrôle et du fait que dans les deux cas la population à vacciner n'a pas été antérieurement exposée au virus.
- En 2009, trois fabricants avaient préparé un vaccin "mock-up" en avance avec une souche virale H5N1, puis adapté avec la souche du virus H1N1 telle qu'identifiée par l'OMS en mai 2009.
- Rencontré fréquemment depuis la pandémie de 2009 lors de pics pandémiques chez les oiseaux, le virus H7N9 est un candidat pour entrer dans la composition de vaccin "mock-up" dans la perspective d'une nouvelle pandémie [42,43].

- *Quoi de neuf dans la stratégie de vaccination ?*

- Lors des épidémies de grippe saisonnière, les enfants sont considérés comme les plus susceptibles d'être infectés. Cette observation a également été faite lors de la pandémie de 2009. Leur immunité incomplète et la multitude des contacts qu'ils peuvent avoir (notamment en milieu scolaire) en sont les principales raisons. Ils sont plus réceptifs à l'infection que les adultes, sont responsables de plus de cas secondaires que les adultes et ont un portage viral plus important et prolongé. Enfin, ils « maîtrisent » beaucoup moins leurs sécrétions respiratoires et les contacts étroits avec les autres enfants favorisent la transmission. Ceci conforte les stratégies vaccinales ciblant les enfants, en visant à une immunité de groupe protectrice des adultes [44].

- Les autres personnes prioritaires pour être vaccinées contre la grippe, du fait de conditions ou pathologies sous-jacentes créant un risque élevé de complications, sont les personnes âgées de plus de 65 ans, les femmes enceintes, les personnes obèses, les diabétiques, les personnes présentant une insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, les personnes immunodéprimées et les malades atteints d'hépatopathies chroniques avec ou sans cirrhose.
- Il n'est pas exclu qu'une pandémie grippale dont il est difficile de connaître les caractéristiques de la souche impliquée et surtout ces spécificités du point de vue des conséquences pathologiques, affecte de manière préférentielle certaines catégories de personnes de cette liste, voire des patients atteints de maladies sous-jacentes non listées actuellement ou des tranches d'âge différentes. Ceci ne pourra être reconnu qu'après installation de la pandémie.
- Afin de réduire l'impact de la pandémie dans la société, des groupes de population à vacciner en priorité seront à définir. Par exemple, il est évident que les personnels soignants en première ligne lors de l'installation de la pandémie devront faire l'objet d'une vaccination préférentielle, qu'ils travaillent dans des « grosses » structures de type hôpital ou des structures à taille réduite (cabinets médicaux, centre de vaccination, par exemple).

Cependant, il conviendra également de sécuriser la filière de production des vaccins ainsi que celle de la distribution. Le ciblage de ces populations vise à réduire la mortalité.

- *Faute de pouvoir préalablement stocker des vaccins pandémiques, que peut-on proposer ?*

Tous les pays sont confrontés à cette réalité, qu'ils disposent d'une production conduite par l'État ou par l'industrie pharmaceutique. L'accent doit porter sur la stratégie d'acquisition.

Certains pays ont passé des contrats de livraison avec l'industrie en vue de disposer pour le moins d'une distribution équitable en faveur des groupes prioritaires. D'autres sont prêts à financer le cas échéant la production accélérée de vaccins.

Une coordination européenne anticipée devrait être envisagée dans la négociation avec les producteurs.

Conclusions et recommandations concernant les vaccins

- ✓ La vaccination demeure le moyen essentiel de prévention et de lutte contre la pandémie grippale.
- ✓ Il est impossible de prédire quelle sera la souche responsable de la prochaine pandémie.
- ✓ On doit par conséquent laisser ouvertes à ce stade toutes les options en termes : 1) de vaccin adjuvanté ou non ; 2) de mode de production sur œuf ou sur cellules ; 3) de diversification des producteurs ; 4) de conditionnement en monodose *versus* multidoses ; 5) de recours aux praticiens libéraux comme aux centres de vaccinations ; 6) de procédure d'autorisation et de pharmacovigilance.
- ✓ Dans la stratégie de vaccination, il faut raisonner à partir d'une transmission forte dans et au-travers de la jeunesse.
- ✓ Les liste des personnes à vacciner en priorité n'a pas de raison d'être modifiée.
- ✓ La collaboration internationale, notamment européenne s'impose à tous les niveaux.

2.3. Les antibiotiques (auditions de Caroline Semaille et Isabelle Pellane, ANSM)

Une interrogation importante concerne la disponibilité des antibiotiques nécessaires au traitement des complications de la grippe, dans un contexte où les ruptures d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes, en dehors de toute tension de prescription. Le Comité a donc souhaité auditionner les représentants de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM),

L'ANSM reconnaît que les ruptures d'approvisionnement sont fréquentes, en particulier concernant les spécialités antibiotiques. Les moyens d'action pour limiter la fréquence et la durée de ces ruptures restent restreints. Pour réguler la situation, des Plans de gestion de pénurie (PGP) sont désormais exigés des fabricants de médicaments de thérapies essentielles, dont les antibiotiques, depuis le 1^{er} janvier 2017. Ce PGP impose de préciser la part de marché, les lieux de production, les volumes de fabrication et les alternatives.

Les laboratoires doivent informer l'Agence de chaque tension dans la chaîne d'approvisionnement afin qu'elle anticipe les éventuelles ruptures sur le marché domestique. À l'annonce d'une tension sur le marché, l'ANSM informe les sociétés savantes ainsi que les professionnels de santé. Si la tension dans l'approvisionnement perdure dans le temps, des alternatives peuvent être recherchées en se retournant vers les fabricants concurrents en vue de leur demander d'augmenter leur production ou en important des produits similaires. Les médicaments d'importation ne peuvent être délivrés que dans les pharmacies hospitalières.

Les causes des ruptures d'approvisionnement sont diverses : elles peuvent être liées à une forte demande mondiale, à une injonction suite à une inspection sur un site de production, à une carence en matières premières, etc. De plus, la tension peut même être accentuée par l'annonce d'une situation de rupture sur le site Internet de l'ANSM, entraînant un risque de constitution des stocks par les utilisateurs pour faire face à la situation de pénurie.

Les stocks de sécurité constitués par les fabricants ne seront pas suffisamment importants pour faire face à une situation pandémique. Il conviendrait donc que ce stock de sécurité se situe ailleurs que chez les industriels. En outre, le marché étant mondial, les industriels auront à répondre à d'autres demandes que celle de la France en cas de pandémie. Dans une telle situation, il n'est donc pas certain que la France soit servie en premier, d'autant que ce n'est pas l'État français qui est l'acheteur direct (contrairement au choix opéré par la Grande-Bretagne où c'est l'État qui est acquéreur des produits de santé). La meilleure sécurité serait donc de disposer d'un stock sur le sol français.

À partir de l'analyse des ventes d'antibiotiques lors de la pandémie 2009/2010, il ressort que les ventes d'amoxicilline/acide clavulanique avaient augmenté de 25% pendant la période pandémique pour les enfants et de 5% pour les adultes (ce produit avait été recommandé en premier choix pour le traitement d'une pneumonie ou d'autres complications grippales). Les ventes d'amoxicilline avaient augmenté de 3% pour la forme pédiatrique et celles de cefpodoxime de 5%. Cette pandémie avait touché préférentiellement les jeunes, ce qui explique la représentation pédiatrique de cette augmentation. Il faut rappeler que l'épisode de 2009 n'avait pas donné lieu à une recrudescence de formes très graves. Cet historique ne donne donc pas des indications fiables sur les stocks à constituer en cas de pandémie grave. Par ailleurs, il faut enfin relever que les formes IV d'amoxicilline/acide clavulanique sont régulièrement en rupture.

Il est proposé de focaliser la réflexion sur un stock d'antibiotiques constitué d'amoxicilline/acide clavulanique et des deux céphalosporines potentiellement concernées. La ceftriaxone est d'une facilité d'utilisation supérieure (une injection quotidienne seulement), appréciable pour le personnel infirmier en temps de crise, et la céfotaxime qui est la céphalosporine recommandée en pédiatrie.

Il n'est cependant pas possible de définir quel niveau de la population, adulte ou pédiatrique, est à inclure dans la réflexion, car il n'est pas possible de prévoir la cible préférentielle d'un futur virus pandémique. Il paraît logique de suggérer un stock établi en fonction de la répartition moyenne de la population dans ses diverses classes d'âge.

Il est par ailleurs précisé que deux laboratoires seulement commercialisent du céfotaxime (deux génériqueurs : Mylan et Biopharma) tandis que la ceftriaxone est commercialisée par une quinzaine de laboratoires (Roche, TEVA, Sandoz, Biogaran, etc.). Cependant le fait que les exploitants soient nombreux ne permet pas de dire que l'approvisionnement sera sécurisé dès lors que la production des matières premières n'est pas dans les mains de ces exploitants.

Des pays européens constituent des stocks. Les États-Unis considèrent, suite à la pandémie de 2009, que les stocks ne sont pas nécessaires.

En cas de pandémie, on peut anticiper la proportion de gripes demandant une antibiothérapie pour complications graves comme étant de 5%. Si 30% de la population est atteinte, la population cible pour une prescription d'antibiotiques serait donc 1,5% de la population générale.

2.4. Les respirateurs et matériels de réanimation

Les complications graves de la grippe sont principalement respiratoires, le plus souvent des détresses respiratoires, sachant que les ventilations sont difficiles en cas de pneumopathie virale primitive. Par contre les défaillances circulatoires sont moins fréquentes. L'ECMO (« Extra Corporeal Membrane Oxygenation ») est recommandée dans la prise en charge des gripes graves, alors que le risque de mortalité est estimé à plus de 80% avec les traitements conventionnels. En 2009, un tiers des patients graves (85 patients) a été mis sous ECMO en France.

- *Le matériel*

La qualité des respirateurs est déterminante pour ces patients dont les poumons sont très lésés. Leur prise en charge s'appuie sur des techniques de ventilation invasive en pression positive (pression de plateau contrôlée, volumes courants restreints, etc.).

- L'expérience de l'épisode de 2009-2010, pour les gripes graves en France montre :
 - 1 334 cas graves ;
 - 312 décès ;
 - un âge médian de 27 ans pour les patients hospitalisés ;
 - 20% des patients hospitalisés pour grippe grave n'avaient aucun facteur de risque.

Les mêmes chiffres clés pour la grippe A(H3N2) en 2016 :

- 1 460 cas graves hospitalisés ;
- 16 patients mis sous ECMO (contre 85 en 2009).

En ce qui concerne les infections dues au virus A(H7N9), une étude menée dans neuf provinces en Chine a montré que les gripes graves ayant donné lieu à une hospitalisation sont principalement des pneumopathies virales primitives [45]. La mortalité était de 30% ; 97% des patients développaient des pneumopathies graves, dont 71% ont évolué vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (avec une mortalité de 62%) qui peut entraîner une hypoxie réfractaire, même sous une ventilation mécanique appropriée.

Ce sont les mêmes options thérapeutiques qui sont recommandées pour les gripes à virus A(H1N1) et A(H7N9).

Une étude française a colligé les 123 patients mis sous ECMO veino-veineuse pendant l'épidémie de grippe A(H1N1) 2009 : les patients les plus jeunes et avec une hypoxie sévère

avaient un taux de mortalité diminué par rapport à des patients traités avec une stratégie conventionnelle [46].

- *Les capacités*

Selon un recensement de 2012, il existe 180 dispositifs ECMO en France qui sont répartis de façon homogène : ils coûtent 45 000 euros par unité et 2 300 euros de consommables par patient. Leur utilisation tend à se répandre pour traiter les gripes graves chez les patients jeunes, de 1 150 traitements par ECMO avant 2009 à 2 200 patients traités en 2009 pour une moyenne de 1 700 patients par an depuis cette date. Il s'agit d'une forme de traitement nécessitant des compétences spécifiques en matière de chirurgie cardiovasculaire spécialisée. Les patients sont placés sous ECMO pendant dix jours au maximum. Au-delà du nombre de machines, se pose ainsi la question de la formation des personnels et de la disponibilité des personnels qualifiés pour les utiliser.

Actuellement la moyenne d'utilisation de ce matériel est de dix patients traités par machine et par an pour l'ensemble des indications.

Par ailleurs il est souligné que de tels équipements sont obsolètes après cinq ans.

Conclusions et recommandations concernant les mesures autres

- *Les masques*

- Les recommandations d'utilisation des masques en cas de pandémie n'ont pas à être modifiées :
 - dans la communauté : masques de soins portés par les patients symptomatiques
 - en milieu hospitalier : masques de soins portés dès l'entrée en chambre d'un malade et masques FFP2 pour les soins invasifs ou à risque respiratoire.
- En cas de pandémie, le besoin en masques est d'une boîte de 50 masques par foyer, à raison de 20 millions de boîtes en cas d'atteinte de 30% de la population.
- L'importance du stock est à considérer en fonction des capacités d'approvisionnement garanties par les fabricants.
- Le stock doit être positionné au plus près des utilisateurs, avec un processus de distribution simple et lisible dans la communauté.
- Le stock devrait être renouvelé pour éviter d'atteindre la date de péremption des masques. Il convient plutôt de constituer un stock minimal à renouveler, l'objectif étant que ce stock puisse tourner pour être utilisé dans les établissements de santé et médico-sociaux un an avant leur péremption.
- Certaines associations en charge de patients particulièrement défavorisés devraient être dotées d'un stock de masques à distribuer.

- *Les vaccins*

- ✓ La vaccination reste le moyen essentiel de prévention et de lutte contre la pandémie.
- ✓ Le vaccin devrait être préférentiellement conditionné en mono-dose afin de favoriser l'acte vaccinal par tout professionnel de santé et en tout lieu approprié.
- ✓ Il n'est pas possible de constituer un stock de vaccins avant l'identification de la souche circulante.

- *Les antibiotiques*

- ✓ Les ruptures d'approvisionnement des antibiotiques utilisés en première intention en cas de complication des gripes sont fréquentes, et seront amplifiées par une demande mondiale accrue.

- ✓ Il est recommandé de constituer un stock afin de pallier ces ruptures.
- ✓ Les molécules recommandées pour ce stock sont : amoxicilline/acide clavulanique, ceftriaxone et céfotaxime, compte tenu de la fréquence des ruptures et de leur utilisation recommandée dans cette indication.
- ✓ Il n'est pas recommandé de constituer de stock pour le traitement des autres infections sans lien avec la grippe.
- ✓ Le stock devrait être équilibré en formes adultes et pédiatriques (ce qui inclut la céfotaxime) au prorata de la répartition des classes d'âge dans la population française.

- *Les respirateurs et ECMO*

- ✓ Il faut disposer d'un état des lieux régulièrement actualisé des respirateurs répondant au cahier des charges techniques et des services de réanimations susceptibles d'accueillir et de prendre en charge ce type de patients très particuliers en termes technique.
- ✓ Il n'est pas fondé de prépositionner des matériels supplémentaires en ECMO, sans les faire fonctionner en utilisation courante.
- ✓ Il convient de vérifier l'adéquation entre les ECMO et la disponibilité d'un personnel formé à leur utilisation.

ANNEXES

Annexe 1 – Constitution du groupe d'experts

Santé publique France a lancé un appel à candidatures afin de constituer un groupe d'experts *ad hoc* en vue de recommander une stratégie de constitution d'un stock de contre-mesures médicales face à une pandémie grippale.

Cet appel à candidatures a été publié sur le site Internet de Santé publique France le 4 janvier 2017.

Les compétences recherchées étaient les suivantes :

Compétences générales

- intérêt confirmé pour les démarches de santé publique, y compris sur le volet évaluation ;
- aptitude à travailler de façon collégiale et de manière multidisciplinaire y compris dans des situations contraintes (délais courts, incertitudes majeures) ;
- expérience de participation à des groupes d'experts ;
- très bonne connaissance du dispositif de préparation et de réponse, et notamment de l'organisation et des moyens à mettre en œuvre pour faire face à une pandémie grippale ;
- connaissance des documents génériques de planification (plan Pandémie grippale) ;
- expérience de la formulation de recommandations à destination des pouvoirs publics.

Compétences spécifiques

- spécialités médicales directement impliquées dans la prise en charge : infectiologie, médecine interne, pneumologie, anesthésie-réanimation, gériatrie...
- discipline particulièrement impactée : virologie, hygiène hospitalière, spécialistes de la vaccination, pharmacie...
- santé publique et épidémiologie ;
- évaluation en santé ;
- expert en modélisation des maladies transmissibles, économiste de la santé, pharmaco-épidémiologiste,...
- sciences de la communication en santé.

Au total, 27 dossiers de candidatures complets ont été déposés (lettre de motivation, CV, liste des travaux et publications des cinq dernières années, déclaration d'intérêt - DI).

Un jury de sélection a examiné l'ensemble des dossiers de candidatures en avril 2017 et a retenu 12 experts.

Suite à un changement d'activité professionnelle, un expert a démissionné. Il n'a pas été remplacé.

Composition du groupe d'experts :

- Jean-Paul STAHL, Professeur des universités - Praticien hospitalier, maladies infectieuses et tropicales, CHU Grenoble Alpes, président du groupe d'experts.
- Nathalie ARMAND, Pharmacien hygiéniste–Praticien hospitalier, Centre hospitalier, Valence.
- Géraldine BARDON, Infirmière de santé publique, Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes, Le Puy-en-Velay.

- Juliette BLOCH, Mission Alerte et veille sanitaire, Anses, Maisons-Alfort.
- Patrice CHAGNAUD, ANSM, Direction des contrôles, Lyon.
- Hélène COIGNARD, Praticien hospitalier, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.
- Leïla GOFTI-LAROCHE, Praticien hospitalier, CHU de Grenoble.
- Jean-Michel MANSUY, Praticien hospitalier, Hôpitaux de Toulouse.
- Rémi MAYAN, médecin, Centre médical Landouzy, Cambo-les-Bains.
- Jacques MOREAU, Praticien hospitalier, médecine interne et maladies infectieuses, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille.
- Pierre-Alain RAEBER, Médecin, Office fédéral de la santé publique, Berne, Suisse.

I TABLEAU A1 I

Liste des groupes de travail & participants à chacun de ces groupes

Antiviraux	Vaccins	Hygiène	Antibiotiques	Benchmark	Tests virologiques	Soins/ réanimation
Jean-Paul STAHL	Patrice CHAGNAUD	Nathalie ARMAND	Jean-Paul STAHL	Juliette BLOCH	Jean-Michel MANSUY	Hélène COIGNARD-BIEHLER
Jean-Michel MANSUY	Hélène COIGNARD-BIEHLER	Géraldine BARDON	Leïla GOFTI-LAROCHE	Rémi MAYAN	Hélène COIGNARD-BIEHLER	Jean-Paul STAHL
Jacques MOREAU	Leïla GOFTI-LAROCHE	Leïla GOFTI-LAROCHE	Rémi MAYAN	Pierre-Alain RAEBER	Jacques MOREAU	
	Pierre-Alain RAEBER	Rémi MAYAN				

Annexe 2 – Modalités de préparation à une pandémie grippale dans les autres pays industrialisés (Benchmark international)

L'objectif de cette partie est de comparer les contre-mesures médicales en cas de pandémie grippale dans les pays industrialisés.

La méthodologie retenue est une bibliographie basée sur les pays ayant un plan de pandémie grippale actualisé depuis 2014 (sources OMS) et disponible sur Internet. Les mots-clés utilisés sont : « *response plan* », « *preparedness* », « *countermeasures* », « *pandemic influenza* », « *stockpile* ».

Des cinq plans des pays analysés (Canada, États-Unis d'Amérique, Royaume-Uni, Allemagne et Suisse), il ressort les points suivants :

- l'hypothèse retenue du taux de population à traiter en cas de pandémie au niveau de chaque État est de 25% en moyenne, avec une hypothèse de taux d'attaque variable (15% en Suisse – 50% au Royaume Uni), (cf. Annexe A), correspondant à l'hypothèse retenue pour la constitution d'un stock au niveau français ;
- le Canada a publié la méthode de calcul pour la constitution d'un stock de traitements antiviraux pour la population générale (enfants âgés de 1 à 12 ans, adolescents et adultes) qui peut éventuellement être reprise pour la constitution d'un stock en France. La composition du stock comprend 80% d'oseltamivir, 20% de zanamivir et 10% d'amantadine (cf. Annexe B) ;
- les États d'Amérique du Nord ne retiennent pas de mesure de stockage des antibiotiques et de matériel type masques et solutions hydro-alcooliques, mais prévoient un stockage de kits d'injection pour la vaccination de la population générale ;
- tous les pays retiennent la nécessité d'une fabrication de vaccins pandémiques pour l'administration de 2 doses à 1 mois d'intervalle, mais le taux de population à vacciner diffère selon les pays (30 à 100%).

Il n'a pas été retrouvé d'information concernant la rotation des stocks et les modalités de stockage. Néanmoins, l'organisation du stockage est prévue en France, et la rotation discutée par Santé publique France.

Il nous apparaît opportun de souligner la proposition de la Cour des Comptes (*Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale, septembre 2017, Ch VIII.C.4, p. 391*) sur la création d'une banque européenne d'achats de médicaments qui pourrait alors faire discuter l'option n°2 de l'Avis du Haut Conseil de la santé publique.

Annexe A : Contre-mesures médicales figurant dans les plans « Pandémie grippale » actualisés depuis 2014 et disponibles sur Internet

I TABLEAU A2 I

	CANADA 2015 36,3 M (millions) habitants (2016)	USA 2017 323,1 M habitants (2016)	ROYAUME-UNI 2014 65,6 M habitants (2016)	ALLEMAGNE 2017 82,7 M habitants (2016)	SUISSE 2016 8,3 M habitants (2016)
SCENARIO ENVISAGÉ	Taux d'attaque : 35% de la population Taux de pop. malade à traiter : 17,5%	BUT traitement : 25% de la population	« <i>About 50% may affected in some way</i> » Taux population à traiter : 25% (2005)		Taux d'attaque : 15-25% Hospitalisation : 1-2,5%
VACCINS	Contrat décennal avec fabricant national Schéma vaccinal : 2 doses à 1 mois d'intervalle BUT : 8 M doses/mois - Approche <i>per capita</i> = - vaccination de l'ensemble de la population par aire géographique en fonction de l'arrivée du virus - Taux de vaccination : 25%/semaine - Chaque province/territoire doit réfléchir au stockage	BUT : 3-6 M doses /semaine produites par l'État fédéral et fourni à chaque État.	2008 : Accords avec deux laboratoires pharmaceutiques (GlaxoSmithKline & Baxter Pharmaceuticals) pour approvisionnement d'un vaccin pandémique. 2008 : Existence d'un stock de 3,3 M de doses d'un vaccin H5N1 pré-pandémique pour professionnels de santé.	Couverture vaccinale visée : <i>Best-Case</i> : 30% de la population (1 injection), volonté de décider le plus tardivement possible le choix des adjuvants. <i>Worst-Case</i> : 200% de la population (=2 injections).	Couverture : 80% de la population avec 2 doses - Contrat de réservation : 12,8 M de doses - Livraison sur 16 semaines - Quantité max par semaine : 0,8 M (~10%) - Forme : seringues prêtes à l'emploi (monodose) - Commande, financement, stockage et distribution : État fédéral Vaccination antipneumococcique : non chiffré mais « large usage » recommandé pour réduire la consommation d'antibiotiques en cas de pandémie

	CANADA 2015 36,3 M (millions) habitants (2016)	USA 2017 323,1 M habitants (2016)	ROYAUME-UNI 2014 65,6 M habitants (2016)	ALLEMAGNE 2017 82,7 M habitants (2016)	SUISSE 2016 8,3 M habitants (2016)
ANTIVIRAUX	<p>66,7 M doses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 80% oseltamivir (41 M doses adultes / 9,2 M doses enfant) ; - 20% zanamivir (10,7 M) ; - +5,8 M amantadine (pour traitement combiné de personnes hospitalisées en état sévère) 	<p>81 M doses dont 50 M dans le Strategic National Stockpile (FDA+CDC)</p> <p>- “<i>defined mix of oseltamivir and zanamivir</i>” (cf. tableau infra)</p> <p>Ex : Californie : 9,1 M doses. (données 2006/2007)</p>	<p>2009 = 40 M doses (oseltamivir)</p>	<p>Stock d'oseltamivir et de zanamivir</p> <p>Pour 30% de la population</p>	<p>Deux réserves :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réserve obligatoire contractuelle : alimentation en continu du marché (distribution non contingentée). - Réserve d'urgence (Pharmacie de l'Armée jusqu'en 2019) : 40 000 boîtes d'oseltamivir 75 mg et 9 000 boîtes de zanamivir 5 mg <p>« <i>La grande flexibilité offerte par les réserves obligatoires librement convenues a pour effet que la nécessité de la réserve d'urgence de Tamiflu® ne se justifie plus. Les stocks ne seront donc pas renouvelés après la date d'expiration</i> »</p>
STOCKAGE	<p>NAS (<i>National Antiviral Stockpile</i>) : 55,7 M doses</p> <p>NESS (<i>National Emergency Stockpile System</i>) : 14,7 M doses</p> <p>Autres : <i>Canadian Forces, Foreign Affairs</i> (nb non communiqué)</p>	<p>SNS : Strategic National Stockpile</p> <p>+ Chaque État doit avoir un stock (pas de données)</p>		<p>État fédéral :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oseltamivir : 7,5 M traitements - (1 traitement=10 doses) - Zanamivir : 1,5 M traitements - Chaque Land est responsable : sous formes diverses, quantités non connues 	<p>Pharmacie de l'Armée</p>

	CANADA 2015 36,3 M (millions) habitants (2016)	USA 2017 323,1 M habitants (2016)	ROYAUME-UNI 2014 65,6 M habitants (2016)	ALLEMAGNE 2017 82,7 M habitants (2016)	SUISSE 2016 8,3 M habitants (2016)
ANTIBIOTIQUES	Non abordé	Suite à la pandémie 2009, pas de besoin de recourir au SNS, donc quantités non décrites	2008 - 14,7 M traitements antibiotiques (sans précision)	Stocks non précisés, responsabilité uniquement des hôpitaux et institutions médicales	Fréquence infections secondaires bactériennes → quantité de traitements supplémentaires : - adultes : 10-15% → 230 000 (per os) & 46 000 IV - enfants <3 ans : 50% → 175 000 (per os) & 14 000 (IV)
MESURES NON MEDICAMENTEUSES	<ul style="list-style-type: none"> - Masques non recommandés en population générale en situation pandémique. - Campagnes d'informations pour lavage fréquent des mains, mais pas de création de « stations de lavage des mains ». - Contrôle des stocks de savon/SHA à charge de chaque local recevant du public. 	<ul style="list-style-type: none"> - Masques non recommandés en population générale mais pour les personnes symptomatiques dans lieux publics. - Masques chirurgicaux (stock 2011) : 37,7 M. - Quarantaine volontaire au domicile jusqu'à 3 jours après apparition des symptômes compatibles grippe. - Respect d'une distance >1 m. 	350 M <i>surgical masks</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pas de stockage centralisé de masques et autres dispositifs ; responsabilité uniquement des hôpitaux et institutions médicales. Possibilités : <ul style="list-style-type: none"> - de fermer partiellement ou totalement les institutions (eg écoles) ; - d'interdire les activités ; - d'entreprendre des mesures de désinfection ; - de minimiser les contacts à risques. 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Masques</u> de protection : doublement de la consommation habituelle. - Institutions : réserves obligatoires de 3 mois (roulement). - Population : réserve recommandée de 50 masques par personne. <u>Gants</u> : 5 M de réserve obligatoire

	CANADA 2015 36,3 M (millions) habitants (2016)	USA 2017 323,1 M habitants (2016)	ROYAUME-UNI 2014 65,6 M habitants (2016)	ALLEMAGNE 2017 82,7 M habitants (2016)	SUISSE 2016 8,3 M habitants (2016)
AUTRES	Fabrication de vaccins sur embryons d'œufs, compter 6-8 semaines de développement vaccin, 11 semaines de production avant 1 ^{re} distribution population (étapes de contrôles internes et externes).	<ul style="list-style-type: none"> - Ventilation invasive (respirateurs type N95) stock 2011 : 17,8 M ; - 56 M kits injection (aiguilles, seringues, compresses alcoolisées) ; - 3 M récipients de mélange pour vaccins avec adjuvant ; - 10 M seringues préremplies (vaccins). 	34 M de respirateurs (NHS) <i>“for NHS and social care staff on the frontline”</i> .		Inventaire à faire des ventilateurs adultes et enfants sur l'ensemble du territoire.

SOURCES

CANADA 2015

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/flu-influenza/canadian-pandemic-influenza-preparedness-planning-guidance-health-sector.html> [1]

USA 2017

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6601a1.htm> (mesures non médicamenteuses) [2]

https://www.medicalcountermeasures.gov/BARDA/documents/Day1_JSchafer-StockpilingInfluenzaAntiviralDrugs_OtherCountermeasures-508.pdf (date inconnue) [3]

<http://www.bepreparedcalifornia.ca.gov/PressRoom/FactSheets/Documents/QFCalifPanFluPreparednessEfforts.pdf> (2006/2007) [4]

[https://ftp.cdc.gov/pub/philpprep/Legal Preparedness for Pandemic Flu/6.0 - State of California/6.1 California Department of Health Services/6.1.1 California Pandemic Flu Plan \(Draft\).pdf](https://ftp.cdc.gov/pub/philpprep/Legal%20Preparedness%20for%20Pandemic%20Flu/6.0%20-%20State%20of%20California/6.1%20California%20Department%20of%20Health%20Services/6.1.1%20California%20Pandemic%20Flu%20Plan%20(Draft).pdf) [5]

<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pdf/pan-flu-report-2017v2.pdf> [6]

ROYAUME-UNI 2014

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/344695/PI_Response_Plan_13_Aug.pdf [7]

<https://www.england.nhs.uk/ourwork/eprp/pi/> [8]

ALLEMAGNE 2017

http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Pandemieplanung/Pandemieplanung_Node.html [9]

SUISSE 2016

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/service/publikationen/broschueren/publikationen-uebertragbare-krankheiten/pandemieplan-2016.html> [10]

<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/hygiene-pandemiefall/influenza-pandemieplan-ch.pdf.download.pdf/ofsp-plan-pandemie-influenza-ch.pdf> (actualisation 2018) [11]

I TABLEAU A3 I

Stock d'antiviraux publié 2012, USA

Antiviral Drugs (regimens)	Current SNS Inventory (regimens)	Deployed from SNS in H1N1 Domestic Response (regimens)	State Purchased (regimens)
zanamivir	16.3 M	2.5 M	3.6 M
oseltamivir 75 mg	35.7 M	7.6 M	20.9 M
oseltamivir pediatric Formulations (30 mg, 45 mg, suspension)	15.5 M	1.9 M	1.2 M
Total	67.5 M	12.0 M	25.7 M
IV peramivir (investigational)	9,071	2,129	NA

SOURCES

1 - Canadian Pandemic Influenza Preparedness: Planning Guidance for the Health Sector. Disponible sur <https://www.canada.ca/en/public-health/services/flu-influenza/canadian-pandemic-influenza-preparedness-planning-guidance-health-sector.html> (consulté le 28/05/2018).

2 - Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza — United States, 2017. MMWR Recomm Rep. 2017 Apr 21;66(1):1-34. Disponible sur <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6601a1.htm> (consulté le 28/05/2018).

3 - United States Department of Health & Human Services. Office of the Assistant Secretary for preparedness and Response (ASPR). Stockpiling Influenza Antiviral Drugs and Other Countermeasures. Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA). J. Schafer. Disponible sur https://www.medicalcountermeasures.gov/BARDA/documents/Day1_JSchafer-StockpilingInfluenzaAntiviralDrugs_OtherCountermeasures-508.pdf (consulté le 28/05/2018).

4 - California Department of Health Services. California's Pandemic Influenza Preparedness Efforts. Disponible sur <http://www.bepreparedcalifornia.ca.gov/PressRoom/FactSheets/Documents/QFCalifPanFluPreparednessEfforts.pdf> (consulté le 28/05/2018).

5 - California Department of Health Services. Pandemic Influenza Preparedness and Response Plan. January 2006. Disponible sur [https://ftp.cdc.gov/pub/philpprep/Legal Preparedness for Pandemic Flu/6.0 - State of California/6.1 California Department of Health Services/6.1.1 California Pandemic Flu Plan \(Draft\).pdf](https://ftp.cdc.gov/pub/philpprep/Legal%20Preparedness%20for%20Pandemic%20Flu/6.0-State%20of%20California/6.1%20California%20Department%20of%20Health%20Services/6.1.1%20California%20Pandemic%20Flu%20Plan%20(Draft).pdf) (consulté le 28/05/2018).

6 - United States Department of Health & Human Services. Pandemic Influenza Plan 2017 Update. Disponible sur <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pdf/pan-flu-report-2017v2.pdf> (consulté le 28/05/2018).

7 - Public Health England. Pandemic Influenza Response Plan 2014. Disponible sur https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/344695/PI_Response_Plan_13_Aug.pdf (consulté le 28/05/2018).

8 - NHS England. Pandemic Influenza. Last update 29 May 2015. Disponible sur <https://www.england.nhs.uk/ourwork/epr/p/inf/> (consulté le 28/05/2018).

9 - Robert Koch Institut. Influenza-Pandemieplanung. Disponible sur http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Pandemieplanung/Pandemieplanung_Node.html (consulté le 28/05/2018).

10 - Office fédéral de la santé publique. Préparation à une pandémie. Disponible sur <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/pandemievorbereitung/fachinfo.html> (consulté le 28/05/2018).

11 - Office fédéral de la santé publique. Plan suisse de pandémie Influenza. Stratégies et mesures pour la préparation à une pandémie d'Influenza. 5^e édition, 2018. Disponible sur <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/hygiene-pandemiefall/influenza-pandemieplan-ch.pdf.download.pdf/ofsp-plan-pandemie-influenza-ch.pdf> (consulté le 28/05/2018).

Annexe B. Méthode de calcul pour la constitution d'un stock national canadien d'antiviraux

Appendix 5: Calculations for National Antiviral Stockpile Targets (2009)

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/h1n1/management-national-antiviral-stockpile-options-report/appendix-5.html>

Population of approximately 33 million people in Canada

- 29 million adolescents and adults (12+ years)
- 4 million children (1 to <12 years)

(Source: Statistics Canada, 2008, Population Estimates (preliminary postcensus))

Planning Assumptions

- Projected attack rate (medium severity pandemic) – **35%**
- Projected number of ill people seeking medical treatment for adults, adolescents and children is half of those who are ill – **17.5%**

(Source: Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector, 2006)

NAS Projected Targets

- Target stockpile composition is 80% oseltamivir and 20% zanamivir for those aged 7+
 - A standard treatment course for oseltamivir and zanamivir is equal to 10 doses.
- Amantadine (additional 10% of total stockpile amount) is used in combination with other antivirals in cases of severe illness
 - A standard treatment course for amantadine is equal to 10 capsules (200 mg x 5) for adults aged 10-64 (children aged 1-9 require smaller doses).

Adolescents and Adults (ages 12+)

29M x 17.5% = 5.1 million will need treatment

5.1M treatment courses = 51 million doses required

Stockpile Requirements

51 M doses x 0.8 = 40.8 M doses oseltamivir (75 mg)

51 M doses x 0.2 = 10.2 M doses zanamivir (10 mg)

Children (ages 1-<12)

4 M x 17.5% = .7 million will need treatment

7 M treatment courses are calculated for children in the following way:

4 M children consisting of (approximately):

- 1 M children aged 1 to <4 (treatment of 10x30mg oseltamivir capsules)

1 M x 17.5% = 178,000 will need treatment

178,000 treatment courses = 1.78 million doses required

- 1.1 M children aged 4 to <7 (treatment of 10x45 mg oseltamivir capsules)
 - 1.1 M x 17.5% = 187,000 will need treatment
 - 187,000 treatment courses = 1.87 million doses required
- 1.98 M children aged 7 to <12 (treatment of 20x30 mg oseltamivir capsules OR 10 doses zanamivir)
 - 1.98 M x 17.5% = 346,500 will need treatment**
 - **346,500 x 0.8 = 277,000 treatment courses = 2.77 million doses oseltamivir required**
 - **346,500 x 0.2 = 69,000 treatment courses = .69 million doses zanamivir required**

Amantadine Calculations for NAS:

5.8 million treatment courses in NAS x .10 = 580,000 amantadine courses needed
580,000 treatment courses = **5.8 M capsules** (or 2.9 M 'doses' if 2 capsules taken at once)

TOTAL NAS Stockpile Requirements (in doses)

Adolescents and adults: 51 M + Children: 7 M = **58 million doses (5.8 million treatment courses)**

TOTAL NAS Stockpile Requirements (in capsules)

Oseltamivir 75 mg: 41 M / 45 mg: 1.9M / 30 mg: 7.3 M = **60.9 million capsules, or 'dose equivalents'**

Zanamivir 10 mg: 10.7M

Amantadine Calculations for NAS:

5.8 million treatment courses in NAS x .10 = 580,000 amantadine courses needed
580,000 treatment courses = **5.8 M capsules** (or 2.9 M 'doses' if 2 capsules taken at once)

Annexe 3 – Éléments de réponse aux questions posées par le Comité d'experts pandémie grippale de Santé publique France – Audition du 19/12/2017

Bruno Lina, CNR des virus respiratoires, Hospices Civils de Lyon
Daniel Lévy-Bruhl, direction des maladies infectieuses, Santé publique France

Quel est le niveau d'efficacité des antiviraux ?

Données concernant la grippe saisonnière

Il y a un fort consensus sur l'efficacité du traitement curatif par les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) dans la réduction de la durée d'évolution de la grippe. Celle-ci est d'environ 1 jour et est d'autant plus importante que le traitement est administré tôt (au mieux dans les 6 premières heures après apparition des symptômes, au plus tard dans les 48 premières heures).

En particulier, une récente méta-analyse portant sur 12 études contrôlées randomisées a comparé l'efficacité de l'oseltamivir à un placebo chez l'adulte (Étude MUGAS) [1]. Chez des adultes présentant un syndrome grippal depuis moins de 36 heures, l'analyse en intention de traiter chez les sujets avec une grippe confirmée (ITTI) mettait en évidence une diminution de la durée des symptômes de 25,2 à 25,4 heures. Le risque de complications de type infections respiratoires basses nécessitant un traitement par antibiotique était réduit dans le groupe oseltamivir par rapport au groupe placebo (risque relatif (RR)=0,56 [IC95% : 0,42 à 0,75]). Chez les patients à risque de grippe compliquée, le risque de complications de type infections respiratoires basses nécessitant un traitement par antibiotique était également réduit, RR=0,70 [IC95% : 0,49 à 0,98]). Enfin, le risque d'hospitalisation quelle que soit la cause était réduit dans le groupe oseltamivir par rapport au groupe placebo, RR=0,37 [IC95% : 0,17 à 0,81].

Par ailleurs, il a été montré que la durée du portage viral diminuait chez les patients traités par oseltamivir [2]. De même, il a été mis en évidence une tendance à la diminution de la transmission intrafamiliale en cas d'utilisation de l'oseltamivir, sans apporter de conclusion définitive [3].

Jusqu'en 2009, les données manquaient pour répondre à la question de l'efficacité des INA pour réduire le risque de formes sévères et de décès. En particulier aucun essai contrôlé randomisé ne permettait de répondre à cette question. La plupart des études publiées depuis, en particulier à l'occasion de leur utilisation dans le cadre de la vague pandémique de 2009 sont observationnelles, mais elles vont toutes dans le sens d'une efficacité.

Le consortium PRIDE a poolé les données d'observations recueillies durant la vague pandémique A(H1N1)pdm de 2009 en provenance de 78 études et de 38 pays (dont la France) [4]. Les résultats, portant sur plus de 29 000 patients, ont montré une réduction significative de l'utilisation des INA sur la mortalité [OR=0,81 : 0,70-0,93]. L'effet était plus marqué pour l'administration des INA dans les 48 heures après le début des signes comparée à un traitement plus tardif [OR=0,48 : 0,41-0,56]. À partir de la même base de données, les auteurs ont estimé l'efficacité des INA sur le risque de pneumonie à A(H1N1)pdm [5]. Ils ont conclu à l'absence d'efficacité pour la prévention des pneumonies mais à une diminution du risque de décès chez les patients avec pneumonie lors de l'administration précoce des INA [OR=0,70 : 0,55-0,88]. Bien que la méthodologie statistique utilisée ait tenté de contrôler les biais liés à ce type d'études, elles n'en restent pas moins de moindre niveau de preuve que les essais contrôlés randomisés.

Au total, les données actuellement disponibles sont en faveur d'un impact modeste sur la grippe non compliquée mais d'une efficacité pour la prévention des formes graves et des décès, en particulier en cas d'administration précoce.

Par ailleurs, l'efficacité des INA pour prévenir le risque de grippe lors qu'ils sont utilisés en prophylaxie ne fait pas débat, avec des valeurs ponctuelles des RR ou des OR le plus souvent entre 0,10 et 0,30.

À noter que de nouveaux produits sont en cours de développement (inhibiteur de fusion, inhibiteur de la polymérase) dont certains présentent des profils d'efficacité supérieurs à ceux des INA. Ce sera à réévaluer.

Données concernant les virus aviaires

Aucune étude randomisée ou méta-analyse n'a été publiée sur l'efficacité des antiviraux vis-à-vis des infections humaines à virus IA. Cependant les quelques données publiées concernant les infections dues au virus H5N1 sont en faveur d'une diminution de la mortalité en cas de traitement par oseltamivir. Cet effet est significativement supérieur lorsque le traitement est donné dans les 48h suivant la survenue des symptômes. Une étude réalisée à partir des registres de 10 pays sur 215 patients ayant contracté une grippe H5N1 et ayant été traités par oseltamivir a montré que la prise d'oseltamivir dans les 48 premières heures des symptômes diminuait le risque de décès de 83% par rapport à une prise plus tardivement (OR ajusté : 0,17 [IC95% 0,03-1,04]) [6].

Trois études ont analysé l'efficacité des antiviraux en cas de grippe H7N9 :

- La première, menée sur 25 patients, a montré que les patients n'ayant pas développé de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) avaient reçu un traitement antiviral plus rapidement que ceux chez qui un SDRA avait été diagnostiqué (4 jours (0-7) *versus* 6 jours (0-11) entre le début des symptômes et l'initiation du traitement). Aucune différence n'a été montrée sur la mortalité [7].
- La deuxième a porté sur 14 patients et a permis d'observer une décroissance de la charge virale sous oseltamivir chez 11 patients ayant souffert d'une pneumopathie, dont 4 ayant nécessité une ventilation mécanique, mais pas chez 3 patients ayant nécessité une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) [8].
- Une troisième étude a été réalisée chez 160 patients hospitalisés pour grippe A(H7N9) d'avril 2013 à avril 2017 à Zhejiang (Chine) [9]. Lors d'une analyse univariée, la mortalité était significativement inférieure pour les patients ayant reçu un traitement par INA dans les 2 jours suivant l'apparition des symptômes (3 patients décédés sur 20 (15%)) par comparaison à ceux ayant reçu un traitement de manière différée (12/52 (23,1%) et 33/58 (37,5%) respectivement pour ceux traités entre 2 et 5 jours et après 5 jours après l'apparition des symptômes).

Une seule étude relative à l'utilisation des antiviraux en prophylaxie a été identifiée [10]. Une équipe néerlandaise a évalué l'efficacité préventive de l'utilisation d'un équipement de protection (masques FFP2 et lunettes) et de la prophylaxie par oseltamivir à la dose de 75 mg par jour pendant 10 jours sur la transmission de l'infection à IA H7N7 du poulet au personnel exposé (194 personnes) durant une épidémie survenue en 2003. Les auteurs ont mis en évidence une efficacité préventive de la prophylaxie par oseltamivir de 79% (IC95% : 40%-97%).

Dans un document publié en mai 2017 « ECDC Expert opinion on NA for the prevention and treatment of influenza », l'ECDC confirme sa recommandation de l'utilisation des INA pour traiter les patients présentant des formes graves ou à risque de formes graves ainsi que, en prophylaxie, en pré ou post-exposition pour les sujets les plus vulnérables. Le rapport conclut que l'utilisation des INA constitue une « mesure de santé publique raisonnable », durant les épidémies saisonnières, ou celles liées à des virus zoonotiques ou pandémiques.

Quelle est la vraisemblance d'une résistance significative aux antiviraux ?

On ne peut répondre que sur des hypothèses et spéculations.

L'utilisation des antiviraux induit, chez les individus traités, et notamment chez les enfants, une pression de sélection qui peut conduire à la sélection chez l'individu de mutants de résistance. Ces résistances sont sans impact car elles surviennent en fin de traitement, durant la phase de guérison, et le risque de transmission de ces virus est faible, documenté exceptionnellement.

Pour l'émergence et la diffusion d'un virus « naturellement » résistant aux antiviraux, nous avons deux expériences qui concernent les amantadanes (Roflual®) et les INA (Tamiflu®).

Pour les amantadanes, le risque de résistance a été documenté très précocement, et, du fait d'une pression de sélection massive essentiellement due à l'utilisation de ces produits en médecine vétérinaire, il apparaît que l'ensemble des souches humaines circulant actuellement sont résistantes aux amantadanes. À noter que ces produits ne sont actifs que contre les virus de type A.

Pour les INA, en 2006-2007, est apparu un clone résistant à l'oseltamivir (un des INA) par l'apparition spontanée, non induite par l'utilisation des antiviraux, d'un mutant H275Y qui s'est progressivement étendu à l'ensemble du globe. Les mécanismes ayant conduit à cette émergence ont été analysés et des hypothèses émises (co-évolution des glycoprotéines, accumulation de mutations sur la Neuraminidase ayant conduit à l'introduction de la substitution associée à la résistance pour rééquilibrer la balance HA-NA).

Les données actuelles sur le risque de résistance montrent plusieurs éléments :

1 – Les souches aviaires détectées sont pour leur immense majorité, sensibles aux INA. Il semble toutefois que certaines souches présentent naturellement une diminution de cette sensibilité les classant dans un phénotype de « inhibition réduite » ce qui signifie des valeurs d'IC50 entre 10 et 100 fois la normale. Ces virus peuvent, avec une augmentation de la posologie, encore être traités par des INA [11].

2 – Les substitutions associées à la résistance qui ont été décrites sur les virus humains (N1 et N2) peuvent induire le même mécanisme de résistance pour les plupart des virus ayant des neuraminidases aviaires. Une surveillance moléculaire de ces résistances est donc possible en ciblant les mêmes mutations que celles connues pour les virus humains. L'interprétation des données sera simple, *a priori*. Toutefois, il est aussi possible que d'autres substitutions spécifiques de sous-types soient impliquées dans des mécanismes de résistance. En cas d'émergence d'un nouveau sous-type (non N1 ou N2) un suivi sera nécessaire [12-15].

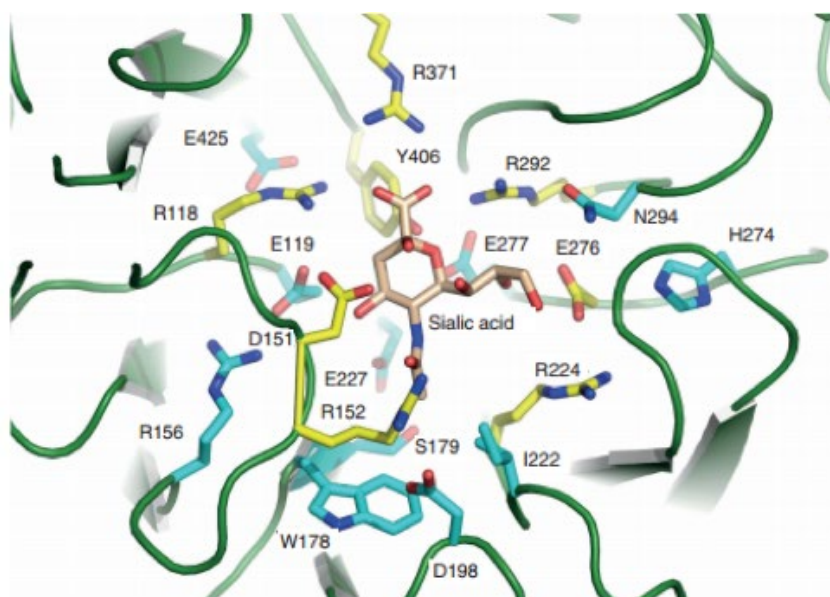
3 – Certains patients qui ont eu une infection par un virus aviaire ont été traités par les INA et ont développé des résistances. Il semble même que plusieurs patients ont été d'emblée infectés par un virus présentant une substitution connue pour conférer une résistance (H9N2 et mutation R292K).

L'apparition de nouveaux antiviraux (inhibiteurs fusion ou inhibiteurs polymérase) pourrait permettre de mieux gérer le risque d'émergence de résistance.

En pratique, pour répondre précisément à cette question, il faudrait pouvoir tester le virus à potentiel pandémique, et faire une surveillance régulière lors de traitements. Les systèmes NGS pourraient être particulièrement utiles pour cela.

I FIGURE A1 I

Mutations résistance INA (d'après Escuret et al.)



- acides aminés catalytiques: R118, D151, R152, R224, E276, R292, R371, Y406
- acides aminés structuraux: E119, R156, W178, S179, D/N198, I222, E227, H274, E277, N294, E425

Quelles échéances (fourchettes) vraisemblables pour une nouvelle pandémie ?

Impossible à dire avec précision. Deux éléments peuvent toutefois permettre de donner un début de réponse très conditionnelle.

1. Au cours des 150 dernières années, il y a eu plusieurs pandémies (1890, 1900, 1918, 1957, 1968, 2009). On peut faire abstraction de la « pseudo-pandémie » de 1977. Au total, cela fait 6 pandémies au cours de 127 dernières années. Cela fait une moyenne d'environ une tous les 20 ans, avec un écart de 10 ans minimum entre deux pandémies (1890-1900 et 1957-1968) et 40 à 50 ans pour les plus distantes (1918-1957 et 1968-2009).
2. La surveillance des virus à potentiel pandémique a commencé en 1997, avec l'émergence du virus H5N1 à Hong Kong (une vingtaine de cas). Cette surveillance a permis de suivre le risque H5N1 (aujourd'hui disparu), et de déterminer le niveau de risque lié aux mutations d'adaptation des virus à potentiel pandémique. Par ailleurs, ces virus sont identifiés et l'OMS maintient un éventail de virus candidats vaccins pour les virus qui présentent un risque de transmission à l'homme.

Dernièrement, les virus H7N9 détectés en Chine et qui circulent depuis trois années, présentent l'ensemble des mutations d'adaptation nécessaires pour une diffusion interhumaine, mais cette diffusion n'est pas observée. Sachant que les virus aviaires circulent abondamment, ils réassortent aussi massivement (exemple des virus H5) et donc de nombreuses inconnues persistent.

I TABLEAU A4 I

« Case report » des cas humains à virus aviaires (données fin 2016)

Influenza A viruses	No. of human infection	Case-fatality
H5N1	850	449
H6N1	1	0
H7N2	5	0
H9N2	28	0
H7N3	12	0
H5N6	14	6
H7N7	99	1
H10N7	4	0
H10N8	3	2
H7N9	770	306

Par ailleurs, il faut se rappeler qu'il n'y avait eu aucun signal avant-coureur lors de l'émergence du virus H1N1pdm09. C'est peut être lié au fait que la surveillance ciblant le risque d'émergence de virus à potentiel pandémique était quasi exclusivement tournée vers les oiseaux, et que la surveillance porcine était limitée.

Cette surveillance est maintenant renforcée, mais pas encore à la hauteur de la surveillance aviaire.

Une souche et une virulence sont-elles plus prévisibles que d'autres, ou bien le « flou » est-il total ?
Quasi-total.

Cette fourchette est de la spéculation. Il est possible d'imaginer une fourchette qui irait de la virulence et de l'impact de 1918 à ceux observés en 2009, les deux extrêmes de l'impact (40 millions de décès en 1918 *versus* 0,5 million de décès estimés en 2009).

En pratique, en fonction du virus, il semblerait possible d'avoir au moins, dans les phases précoces de la pandémie, une estimation *a priori* de la virulence, en fonction du sous-type du virus et d'éventuelles données de séro-protection qu'il conviendrait de réaliser précocement.

Pour ce qui concerne le sous-type, les virus H5 et H7 ont un potentiel de phénotype dit hyper-pathogène qui pourrait induire un excès de surmortalité si ce phénotype est maintenu au cours de la diffusion pandémique du virus.

Par ailleurs, des marqueurs génétique de virulence sont aussi connus (NS1, PB1-F2, etc.) qui pourraient être identifiés, et faire anticiper une virulence plus élevée.

L'hypothèse d'une introduction d'un virus hautement pathogène induisant une mortalité très élevée qui se maintiendrait sur le long terme semble peu probable, mais cette position relève plus d'une interprétation théorique que de faits prouvés et de situations documentées.

Concernant l'impact, il faut différencier les pandémies qui sont dues à la réintroduction d'un sous-type ayant déjà circulé chez l'homme (virus H1, H2 et H3) de celles qui sont due à l'introduction d'un nouveau sous-type (H4 à H16). En effet, dans le premier cas, on peut imaginer, à la lumière de ce qui a été observé en 2009, qu'une partie de la population et notamment les plus âgés, a une certaine protection du fait d'une immunité ancienne acquise lors des infections subies lorsqu'ils étaient exposé au virus. Pour déterminer cette protection, il faudrait, dès les premiers cas, estimer avec des outils fiables des niveaux de protection par tranche d'âge.

Dans le second cas, il est probable qu'on se placerait dans un contexte moins favorable (type 1918), pouvant conduire à un impact très élevé. De nouveau, des études sérologiques pourraient être utiles pour démontrer l'absence de protection immunitaire préexistante.

À partir de l'histoire récente, quelle incidence vraisemblable dans les pays de l'hémisphère Nord ?
Variable.

Il convient de regarder les impacts des différentes pandémies pour pouvoir estimer l'impact. Par ailleurs, il faut aussi voir les évolutions des populations de l'hémisphère Nord, notamment avec un vieillissement important de la population.

La situation H1N1pdm09 est probablement à rapprocher de la situation H1N1 de 1977 où l'émergence du virus et sa diffusion ont été atténuées par une immunité préexistante existant dans une part significative de la population.

En revanche, lorsque l'on observe les pandémies de 1957 et 1968, il s'agissait de « vraies » émergences à partir de virus aviaires qui comportaient des hémagglutinines pour lesquelles l'ensemble de la population ne possédait pas de mémoire immunitaire. Dans ces conditions l'impact est significativement plus élevé, touche toutes les tranches d'âge, avec un impact particulièrement important aux deux extrêmes de la vie.

Dans cette seconde considération, on peut s'attendre à un impact important, les taux d'attaque décrits étaient de plus de 30 à 35%.

La situation de 1918 est particulière, mais intéressante à analyser car il s'agissait vraisemblablement d'une introduction sans réassortiment d'un virus aviaire chez l'homme. Dans ces conditions, il semble que l'impact de ce type de pandémie puisse être plus important du fait d'un virus potentiellement plus virulent, même si (au début) probablement moins transmissible. Cela pourrait conduire à une pandémie comportant trois périodes :

- 1 – adaptations avec cas rares mais sévères et faible niveau de transmission ;
- 2 – le virus est adapté à son nouvel hôte et fait une première vraie vague pandémique ;
- 3 – seconde vague pandémique (en fonction du calendrier de la première vague).

Les phases initialement prévues imaginaient la première période de circulation du virus comme un moment où il pouvait être possible de contenir et en même temps de préparer/distribuer les vaccins (ex phase 4).

Une anticipation vaccinale sera-t-elle possible ? Quel impact prévisible si un vaccin est disponible ?

Possible, mais compliquée à mettre en œuvre.

Les travaux sur les vaccins pré-pandémiques H5N1 ont montré que lorsque l'on avait affaire à des virus aviaires, la vaccination devait se faire avec deux doses pour induire une réponse immunitaire protectrice (titre en anticorps élevé), et avec un adjuvant.

Par ailleurs, les schémas de vaccination testés (sur la base des vaccins inactivés produits en œuf), il apparaît qu'un « priming » avec adjuvant et une souche du sous-type pandémique suivi d'un « boost » avec une souche qui peut être différentes de celle du priming (car antigéniquement plus proche de la souche pandémique) permettait d'avoir un haut titre en anticorps et des capacités de neutralisation des deux virus élevées.

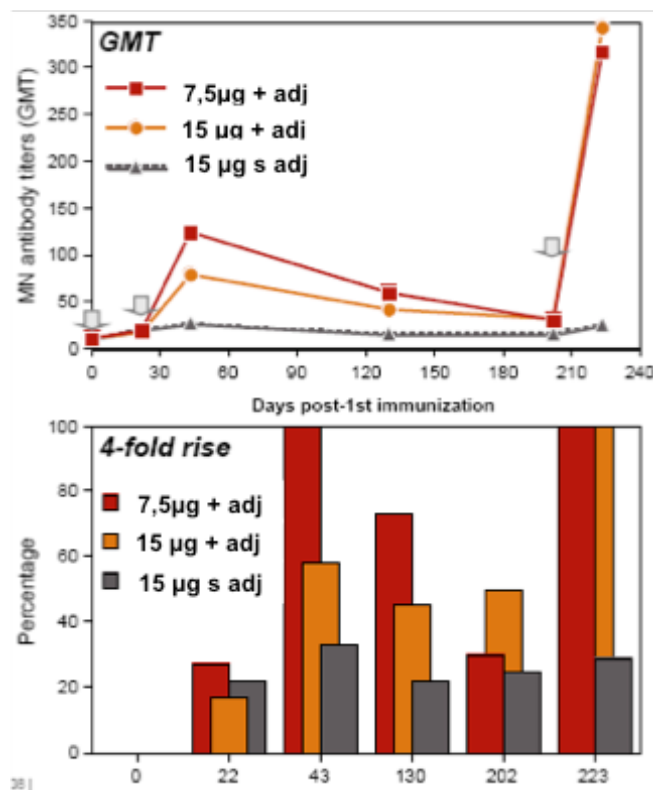
Cette pré-vaccination ou anticipation vaccinale permettrait de réduire le temps nécessaire pour obtenir une protection efficace, tout en utilisant des vaccins sub-optimaux (d'un point de vue sélection antigénique) mais déjà adaptés pour une production à haut niveau et stockés par l'OMS (voir tableau virus aviaires candidat vaccins).

Ce schéma est théorique, la faisabilité reste discutable en pratique pour des raisons d'adhésion du public notamment.

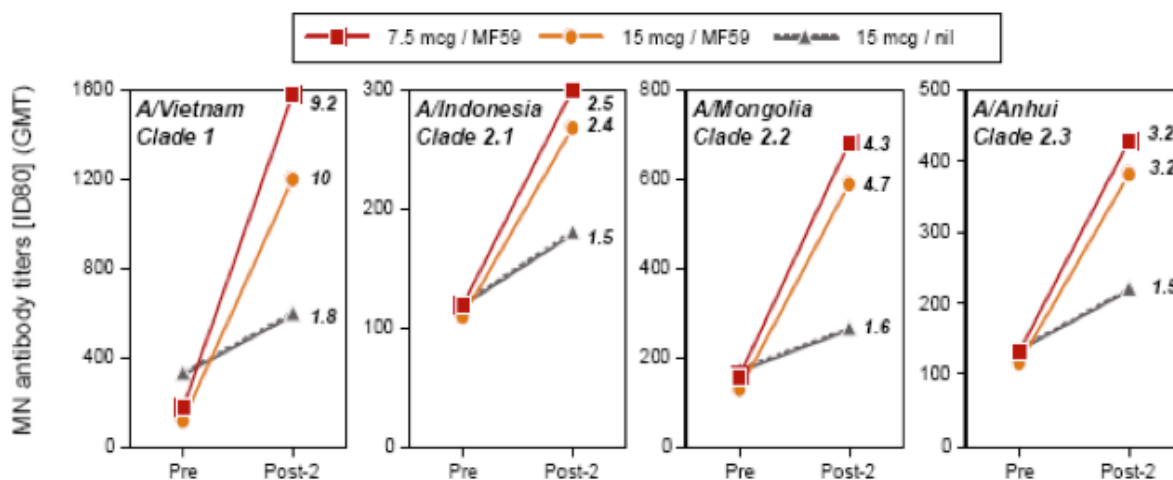
I FIGURE A2 I

Fig. 2 – Principe vaccination « prime-boost » avec un vaccin pré-pandémique (A – B)

A



B



Quel est le délai pour une modélisation à peu près précise, dès lors qu'une pandémie a débuté

Le développement des capacités de calcul des super-ordinateurs a permis la mise en place de modèles extrêmement complexes capables de simuler la dynamique mondiale d'une pandémie à partir de son foyer initial. Ces travaux trouvent un intérêt particulier, pour les décideurs en santé publique dans leur utilisation en temps réel (« real-time modelling »).

Les travaux de modélisation d'une pandémie naissante sont rendus difficiles par les limites des données disponibles, bien plus que par la disponibilité des modèles. Il s'agit par exemple des difficultés diagnostiques et de la sous-notification, de la contribution des formes asymptomatiques

ou du biais dans les données de surveillance initiale en faveur des cas les plus graves. Des travaux de modélisation effectués au début de la vague pandémique A(H1N1)pdm09 ont contourné ces difficultés en se basant sur les données concernant les cas survenant dans les pays indemnes qui avaient mis en place une surveillance renforcée des cas importés. À partir de ces données, la valeur du taux de reproduction de base (R0), principal paramètre épidémiologique caractérisant la transmissibilité du nouveau virus, a pu être estimée en identifiant les paramètres du modèle qui reproduisent au mieux les données observées quant aux importations de cas. Une fois calibrés, ces modèles permettent de prédire la dynamique de la diffusion future du virus dans l'ensemble des pays. Ils permettent également de simuler l'impact de différentes mesures de contrôle. De tels modèles nécessitent des données de qualité sur les déplacements des individus aux différents niveaux géographiques (depuis les trajets à courte distance jusqu'aux flux aériens) et nécessitent des capacités de calcul extrêmement importantes (plus d'un million de simulations ont été effectuées). Un tel modèle, auquel a contribué l'Inserm, a été mis en œuvre à l'été 2009. Il a utilisé toutes les données disponibles au 19 juin et a été publié en septembre 2009, avant la diffusion du virus dans de nombreux pays [16].

Dans un second papier publié en 2012, la même équipe a rétrospectivement comparé les prédictions précoces du modèle avec la réalité observée après la publication [17]. Les auteurs ont conclu que les prédictions se sont avérées correctes pour 87% des pays, confirmant *a posteriori* la validité de la modélisation en temps réel à partir des données disponibles lors de la phase initiale de diffusion du virus pandémique.

Ces travaux complètent les modèles plus classiques d'estimation des paramètres de base d'un agent émergent à partir des données de surveillance recueillies dans les foyers initiaux.

Références bibliographiques

- 1 - Dobson J, *et al.* Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015. pii: S0140-6736(14)62449-1. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1. Epub 2015 Jan 30. Review. Erratum in: *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1728. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1728.
- 2 - Nicholson KG, *et al.* Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000; 355(9218): 1845-50. *Lancet* 2000 Nov 25;356(9244):1856.
- 3 - Ng S, *et al.* Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(5): 707-14. Disponible sur <https://academic.oup.com/cid/article/50/5/707/325989> (Consulté le 12/04/2018).
- 4 - Muthuri SG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):395-404. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4.
- 5 - Muthuri SG, *et al.* Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016 May;10(3):192-204. doi: 10.1111/irv.12363. Disponible sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/irv.12363> (Consulté le 12/04/2018).
- 6 - Chan PK, *et al.* Determinants of antiviral effectiveness in influenza virus A subtype H5N1. *J Infect Dis*. 2012 Nov;206(9):1359-66.
- 7 - Wang H, *et al.* Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza A (H7N9) infection in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2016 Oct 3;16(1):534. Disponible sur <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1840-4> (Consulté le 12/04/2018).

- 8 - Hu Y, *et al.* Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet*. 2013 Jun 29;381(9885):2273-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61125-3.
- 9 - Zheng S, *et al.* Benefit of early initiation of neuraminidase inhibitor treatment to hospitalizes patients with avian influenza A(H7N9) virus. *Clin Infect Dis* 2017;66(7):1054-60. Disponible sur <https://doi.org/10.1093/cid/cix930> (Consulté le 12/04/2018).
- 10 - te Beest DE, *et al.* Effectiveness of personal protective equipment and oseltamivir prophylaxis during avian influenza A (H7N7) epidemic, the Netherlands, 2003. *Emerg Infect Dis* 2010;16(10):1562-68. Disponible sur https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/10/09-1412_article (Consulté le 12/04/2018).
- 11 - Orozovic G, *et al.* Study of Oseltamivir and Zanamivir Resistance-Related Mutations in Influenza Viruses Isolated from Wild Mallards in Sweden. *PLoS ONE* 2014;9(2): e89306. Disponible sur <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089306> (Consulté le 12/04/2018).
- 12 - Choi WS, *et al.* Screening for Neuraminidase Inhibitor Resistance Markers among Avian Influenza Viruses of the N4, N5, N6 and N8 Neuraminidase Subtypes. *J Virol*, 2017;92(1) doi: 10.1128/JVI.01580-17. Disponible sur <http://jvi.asm.org/content/92/1/e01580-17> (Consulté le 12/04/2018).
- 13 - Song MS, *et al.* Unique determinants of neuraminidase inhibitor resistance among N3, N7, and N9 avian influenza viruses. *J Virol* 2015;89:10891-900. Disponible sur <http://jvi.asm.org/content/89/21/10891> (Consulté le 12/04/2018).
- 14 - Gaymard A, *et al.* Impact on antiviral resistance of E119V, I222L and R292K substitutions in influenza A viruses bearing a group 2 neuraminidase (N2, N3, N6, N7 and N9). *J Antimicrob Chemother* 2016;71(11): 3036-45.
- 15 - Lina B. Données non publiées.
- 16 - Balcan D, *et al.* Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A(H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility. *BMC Med*. 2009 Sep 10;7:45. doi: 10.1186/1741-7015-7-45. Disponible sur <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-7-45> (Consulté le 12/04/2018).
- 17 - Tizzoni M, *et al.* Real-time numerical forecast of global epidemic spreading: case study of 2009 A/H1N1pdm. *BMC Med*. 2012 Dec 13;10:165. doi: 10.1186/1741-7015-10-165. Disponible sur <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-165> (Consulté le 12/04/2018).

Acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APR	Appareil de protection respiratoire
ARS	Agence régionale de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CHU	Centre hospitalier universitaire
DGS	Direction générale de la santé
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ECMO	<i>Extra Corporeal Membrane Oxygenation</i>
Ehpad	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
INA	Inhibiteurs de la neuraminidase
IV	Intraveineuse
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGP	Plan de gestion de pénurie
PO	<i>Per os</i>
SRAS	Syndrome respiratoire aigu sévère

Références bibliographiques

- 1 Marty FM. *et al.* Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017; Feb; 5(2): 135-46.
- 2 Dobson J. *et al.* Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015 May 2; 385(9979):1729-37.
- 3 Hata A. *et al.* Safety and efficacy of peramivir for influenza treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2014; Oct 24; 8: 2017-38.
- 4 Yoo JW. *et al.* Peramivir is as Effective as Oral Oseltamivir in the Treatment of Severe Seasonal Influenza. *J Med Virol* 2015; Oct; 87(10): 1649-55.
- 5 Watanabe A. *et al.* Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis* 2010 Nov 15; 51(10): 1167-75.
- 6 Kashiwagi S. *et al.* Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate as post-exposure prophylaxis for influenza. *Clin Infect Dis* 2016 Aug 1; 63(3): 330-7.
- 7 Takashita E. *et al.* Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res*. 2016 Aug; 132: 170-77.
- 8 Gubareva LV. *et al.* Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2015-2016. *Antiviral Research* 2017 Oct; 146: 12-20.
- 9 Kile JC, *et al.* Update: Increase in Human Infections with novel Asian lineage Avian Influenza A(H7N9) Viruses During the Fifth Epidemic - China, October 1, 2016-August 7, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Sep 8;66(35):928-32. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689040/pdf/mm6635a2.pdf> (Consulté le 23/05/2018).
- 10 Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Avis du 2 novembre 2011 relatif au Tamiflu®. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/tamiflu_02-11-2011_avis_ct-9677.pdf (Consulté le 12/04/2018).
- 11 Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Avis du 28 mars 2012 relatif au Tamiflu®. Disponible sur http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Tamiflu_NDSC_28-03-2012.pdf (Consulté le 12/04/2018).
- 12 Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Avis du 9 juillet 2014 relatif au Tamiflu®. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1756172/fr/tamiflu-09072014-avis-ct13604 (Consulté le 12/04/2018).
- 13 Haut Conseil de la santé publique. Pandémie grippale : utilisation et dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux. Avis du 4 mars 2011. Disponible sur <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=203> (Consulté le 12/04/2018).
- 14 Haut Conseil de la santé publique. Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière. Avis du 16 mars 2018. Disponible sur <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652> (Consulté le 23/05/2018)
- 15 Public Health England. Seasonal influenza: guidance, data and analysis. The symptoms, diagnosis, management, surveillance and epidemiology of seasonal influenza (flu). 14 juillet 2014. Disponible sur <https://www.gov.uk/government/collections/seasonal-influenza-guidance-data-and-analysis> (Consulté le 12/04/2018).
- 16 Harper S.A. *et al.* Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis* 2009; 48: 1002-32.
- 17 European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Antiviral treatment of influenza. Disponible sur <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/antivirals> (Consulté le 12/04/2018).

- 18 World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Novembre 2009. Disponible sur http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/ (Consulté le 12/04/2018).
- 19 Australian Government. The Department of Health Guidelines for the Prevention, control and Public Health Management of Influenza Outbreaks in Residential Care Facilities in Australia. Disponible sur <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-flu-guidelines.htm> (Consulté le 12/04/2018).
- 20 Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD008965
- 21 Muthuri SG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):395-404. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4.
- 22 Muthuri SG, *et al.* Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016 May;10(3):192-204. doi: 10.1111/irv.12363.
- 23 - Barr I.G, Hurt A.C. Double dose oseltamivir for severe influenza—does it help? *BMJ* 2013; 346: f3449.
- 24 Dixit R., *et al.* A randomized study of standard vs double dose oseltamivir for treating influenza in the community. *Antiviral Ther*. 2015; 20: 689-98.
- 25 Jefferson T, *et al.* Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ*, 2009; 339: b3675. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2749164/> (consulté le 16/04/2018).
- 26 Zhang L, *et al.* Protection by Face Masks against Influenza A(H1N1)pdm09 Virus on Trans-Pacific Passenger Aircraft, 2009. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:1403-10. Disponible sur https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/9/12-1765_article (consulté le 16/04/2018)
- 27 Loeb M, *et al.* Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302(17): 1865-71.
- 28 MacIntyre CR, *et al.* A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011 May; 5(3): 170-79. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941587/pdf/IRV-5-170.pdf> (consulté le 16/04/2018).
- 29 MacIntyre CR, *et al.* A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Resp Crit Care Med* 2013; 187: 960-66
- 30 MacIntyre CR, *et al.* A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open* 2015;5(4): e006577. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420971/> (consulté le 16/04/2018).
- 31 Cowling BJ, *et al.* Preliminary findings of a randomized trial of non-pharmaceutical interventions to prevent influenza transmission in households. *PLoS One* 2008; 3(5): e2101. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2364646/> (consulté le 16/04/2018).
- 32 Cowling BJ, *et al.* Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 437-46.
- 33 Simmerman JM, *et al.* Findings from a household randomized controlled trial of hand washing and face masks to reduce influenza transmission in Bangkok, Thailand. *Influenza Other Respi Viruses* 2011;5(4) :256-67. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634545/> (consulté le 16/04/2018).

- 34 Suess T, *et al.* The role of facemasks and hand hygiene in the prevention of influenza transmission in households: results from a cluster randomised trial; Berlin, Germany, 2009-2011. *BMC Infect Dis* 2012;12(26). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3285078/> (consulté le 16/04/2018).
- 35 MacIntyre CR, *et al.* Cluster randomised controlled trial to examine medical mask use as source control for people with respiratory illness. *BMJ Open* 2016 ; 6(12):e012330. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223715/> (consulté le 16/04/2018).
- 36 Milton DK, *et al.* Influenza virus aerosols in human exhaled breath : particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathogens* 2013 ;9 :e1003205. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591312/> (consulté le 16/04/2018).
- 37 Cowling BJ, *et al.* Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza in households. *NEJM* 2010; 362: 2175-84. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070281/> (consulté le 16/04/2018).
- 38 Oxford J, *et al.* The survival of influenza A(H1N1)pdm09 virus on 4 household surfaces. *Am J Infect Control* 2014; 42: 423-25.
- 39 Société française d'hygiène hospitalière. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes. Recommandations nationales. Disponible sur <https://sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-voie-respiratoire-air-gouttelettes> (consulté le 25/05/2018).
- 40 Société française d'hygiène hospitalière. AVIS N° 2018-01/SF2H du 23 mars 2018 relatif au choix et à l'utilisation adaptée d'un appareil de protection respiratoire. Disponible sur <https://sf2h.net/publications/avis-n-2018-01-sf2h-du-23-mars-2018-relatif-au-choix-et-a-l'utilisation-adaptee-dun-appareil-de-protection-respiratoire> (consulté le 25/05/2018).
- 41 Haut Conseil de la santé publique. Grippe : caractéristiques des futurs vaccins pandémiques. Avis du 11 juillet 2013. Disponible sur <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=368> (consulté le 25/05/2018).
- 42 Tanner WD, Toth DJ, Gundlapalli AV. The pandemic potential of avian influenza A(H7N9) virus: a review. *Epidemiol Infect* 2015;143(16):3359-74.
- 43 WHO. Summary of status of development and availability of avian influenza A(H7N9) candidate vaccine viruses and potency testing reagents. 14 novembre 2017. Disponible sur http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/summary_a_h7n9_cvv_20171114.pdf (consulté le 25/05/2018).
- 44 Haut Conseil de la santé publique. Recommandations relatives à la stratégie de vaccination dans le cadre de la révision du plan de lutte contre une pandémie grippale. Avis du 12 juillet 2012. Disponible sur <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=354> (consulté le 25/05/2018).
- 45 Huang L, *et al.* Application of extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe acute respiratory distress syndrome induced by avian influenza A (H7N9) viral pneumonia: national data from the Chinese multicenter collaboration. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):23.
- 46 Pham T, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):276-85. doi: 10.1164/rccm.201205-0815OC. Epub 2012 Nov 15.

Citation suggérée : Avis d'experts relatifs à la stratégie de constitution d'un stock de contre-mesures médicales face à une pandémie grippale. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 54 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr