

## Utilisation des antiviraux dans les cas graves de grippe A (H1N1)

Un groupe de travail mis en place par l'Afssaps a récemment (18/11/09) publié un texte afin de définir l'utilisation hors AMM des antiviraux en cas de grippe A(H1N1).

Dès que le patient présente une tachypnée, une prise en charge particulière est nécessaire car le risque d'aggravation est rapide. On parle de forme grave quand la SpO2 est inférieure à 92 % chez un sujet sans antécédent respiratoire et chez le nourrisson de moins de 2 ans, la sévérité du tableau clinique s'établit le plus souvent sur l'association de signes cliniques non spécifiques (FR, SpO2, conscience, signes de lutte...). De façon plus spécifique, la gravité d'une infection grippale chez l'enfant est le plus souvent liée à la présence de facteurs sous-jacents, notamment respiratoire, cardiaque, neurologique voire un terrain immunodéprimé. Chez l'adulte, les formes graves surviennent souvent chez des patients sans antécédents de moins de 55 ans mais aussi chez l'obèse morbide, les patients aux antécédents de pathologie respiratoire ou cardiaque, d'immunodépression, voire chez la femme enceinte. La forme typique sévère est celle d'un SDRA. Dans ce contexte, la ventilation mécanique est indispensable et l'ECMO est discutée.

Le traitement antiviral est recommandé dans les formes graves (bien que les données scientifiques sous-tendant cette recommandation soient minimales). L'importance majeure de la précocité du traitement est soulignée par les experts. Les posologies pédiatriques et celles requises en cas d'épuration extra-rénale sont décrites dans les documents de l'Afssaps.

L'oseltamivir (Tamiflu®, Roche) est une prodrogue, transformée in vivo en carboxylate d'oseltamivir qui diffuse moins que la prodrogue dans le tissu pulmonaire. C'est le traitement de référence, à double dose chez l'adulte (150 mg x 2 par jour per os) et l'enfant, pendant une durée de 5 à 10 jours. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible. Ce schéma thérapeutique est appuyé sur des travaux expérimentaux qui ne montrent pas d'augmentation de toxicité avec les doses plus élevées et suggèrent une plus grande efficacité, voire une certaine récupération d'efficacité en cas de début tardif. La mutation du virus est plutôt observée en cas de début tardif du traitement ou de traitement prophylactique. Le Tamiflu® peut être mis en solution dans l'eau et administré à travers la sonde gastrique. La forme intraveineuse du produit sera disponible dans quelques semaines. L'association à un autre inhibiteur de la neuraminidase (antagonisme probable) ou à un autre antiviral (synergie non démontrée) n'est généralement pas conseillée. L'oseltamivir semble utilisable sans danger chez la femme enceinte ou allaitante.

Le zanamivir (GSK) intraveineux est également un inhibiteur de la neuraminidase et dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et peut être utilisé à la dose de 600 mg x 2 par jour pendant 5 à 10 jours. Le produit n'est que peu disponible et son utilisation sera plutôt réservée (avec accord de l'Afssaps) aux situations d'échec (réplication virale persistante) ou de résistance à l'oseltamivir, ou chez les patients chez lesquels l'administration orale (ou entérale) d'oseltamivir n'est pas utilisable.

Le peramivir intraveineux (Biocryst) est également un inhibiteur de la neuraminidase mais bien qu'il soit disponible à titre compassionnel aux USA depuis peu, il ne l'est pas encore en France actuellement.

La ribavirine inhalée (MEDA), également disponible en ATU nominative pourrait être intéressante chez le nouveau-né ou le nourrisson mais les posologies ne sont pas établies de façon précise.

Pr Dan BENHAMOU

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Bicêtre