



Date : 02/10/2009
Contact :
E-mail :
Tel :
Fax :

Concerne : Grippe A/H1N1 - emploi antiviraux

Emploi des antiviraux dans le cadre de la grippe A/H1N1v2009

Il existe deux types de molécules antivirales actives sur les virus influenza de type A :

1. **Inhibiteur de la protéine M2** : il n'existe qu'un produit sur le marché belge, l'Amantadine (Amantan®) : ce produit est inactif dans le cadre du virus A/H1N1v2009, par résistance intrinsèque de toutes les souches.
2. **Inhibiteurs de la neuraminidase** : deux produits existent : l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relenza®).

Leur efficacité a été évaluée chez des patients présentant une grippe saisonnière sans complication, qu'il s'agisse d'enfants (≥ 6 mois), d'adolescents (≥ 13 ans), ou d'adultes non-immunodéprimés. Ces études ont montré une diminution de l'intensité et de la durée des symptômes si le traitement est débuté le plus rapidement possible, sans gain démontré après 40-48 h. Cependant, dans des études de cas très sévères dans le cadre des infections humaines au virus de la grippe aviaire A/H5N1, l'intérêt du traitement reste parfois présent s'il est débuté après plus de 48 h. Certaines études montrent également une diminution des complications (pneumonie, otite,...) Les inhibiteurs de la neuraminidase ont été testés de façon très limitée sur des personnes avec des facteurs de risques. Un effet sur la prévention des complications n'est pas démontré pour ces groupes. Les données dans un cadre pandémique découlent d'études de cas dans le contexte du virus A/H5N1 et montrent un intérêt potentiel. On ne dispose pas actuellement de données spécifiques dans le cadre du virus A/H1N1v2009.

Emploi des antiviraux :

Chaque médecin reste libre de prescrire ou non un antiviral. On recommandera aux médecins de limiter la prescription d'antiviraux aux indications précisées ci-dessous et pour les patients dont l'état est grave (oxygénodépendance, atteinte neurologique...) et nécessite une hospitalisation.

Le comité souligne que, si aucune étude ne montre spécifiquement une efficacité de ces médicaments dans les sous-groupes en question, les données épidémiologiques mettent en évidence une surmortalité/morbidité chez ces patients, ce qui a conduit à conseiller l'emploi de ces médicaments dans le contexte d'un virus pandémique (vis-à-vis duquel très peu de gens possèdent des anticorps). Le principe de base reste d'éviter un emploi inconsidéré, par exemple chez des patients à faible risque de complication et présentant une pathologie non

inquiétante. Ceci vise à diminuer le risque de sélection de mutant résistant mais aussi à la bonne utilisation du stock national. La résistance du A/H1Nv2009 est sporadique en date de début septembre. La vigilance reste cependant nécessaire et des souches isolées (médecins vigies,..) sont régulièrement testées, en Belgique comme ailleurs.

Les antiviraux ne sont pas recommandés chez les femmes enceintes au cours du 1er trimestre, sauf état clinique sévère, au vu de l'absence de données suffisantes concernant leur innocuité à ce stade d'embryogénèse. L'allaitement n'est pas une contre-indication à l'administration des antiviraux.

Les recommandations seront revues au fur et à mesure, et modifiées en fonction de paramètres tels que l'évolution (éventuelle) de la virulence du virus, de la cocirculation des virus de la grippe saisonnière, des données de toxicité des antiviraux collationnées actuellement.

Groupes à risque en cas d'infection par le virus influenza A/H1N1v2009

Au vu des données épidémiologiques actualisées au début septembre 2009, les personnes suivantes sont considérées comme groupes à risque de complications suite à une infection par le virus A/H1N1v2009 :

- Les patients atteints d'une maladie chronique affectant la fonction respiratoire comme les patients atteints d'asthme, BPCO, mucoviscidose, broncho-dysplasie...
- Les patients souffrant d'une pathologie cardiaque chronique à l'exception d'hypertension non compliquée ;
- Les patients diabétiques ;
- Les patients porteurs de pathologies neuromusculaires chroniques ;
- Les patients qui souffrent d'une atteinte neurologique sévère (par ex ;.paralysie cérébrale)
- Les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère ;
- Les patients immunodéprimés suite à une maladie ou un traitement ;
- Les patients porteurs de désordres métaboliques héréditaires ;
- Les femmes enceintes aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres ;
- Les personnes âgées de plus de 65 ans ;

Les données actuelles suggèrent que chez l'enfant, l'âge en soi ne constitue pas un facteur de risque de complications sévères de la grippe.

Posologie des antiviraux

Le comité conseille d'utiliser en priorité le Tamiflu® (oseltamivir) à raison de 2 x 75 mg/j. pendant 5 j. à partir de l'âge de 13 ans, à l'exception des 2 situations suivantes où il conseille le Relenza® (zanamivir) à raison de 2 x 2 inhalations/j. chez l'adulte :

- Les patients atteints d'une insuffisance rénale avec un GFR inférieur à 10 ml par minute ;
- Les femmes enceintes au 2^{ème} trimestre (risques de complications à ce moment, moindre exposition systémique au médicament, capacité d'inhaler le produit) ;

Posologie du Tamiflu® (oseltamivir) en pédiatrie

Traitement per os	2 X/ J pendant 5 jours
6 à 12 mois	3 mg / kg 2X par jour
> 1 an et ≤ 15 kg	30 mg / dose 2X par jour
15-23 kg:	45 mg / dose 2X par jour
23-40 kg:	60 mg / dose 2X par jour
40 kg et plus:	75 mg / dose 2X par jour

Tant chez l'enfant de moins de 6 mois que chez la femme enceinte, en cas de pathologie sévère, l'intérêt potentiel du traitement antiviral peut conduire à l'utilisation d'un des inhibiteurs de la neuraminidase (cf. supra), tel qu'avalisé récemment par les autorités européennes(EMEA) et américaines(FDA) d'enregistrement des médicaments. La posologie chez l'enfant de moins de 6 mois est la même que celle chez les enfants de âgés de 6 à 12 mois.

Posologie du Tamiflu® (oseltamivir) chez l'insuffisant rénal

Creatinine clearance	Dose recommandée par traitement
> 30 (ml/min)	75 mg 2X par jour
> 10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg 1 X par jour ou 30 mg suspension 2 X par jour ou 30 mg capsules 2 X par jour
≤ 10 (ml/min)	Non recommandé
Patients en dialyse	Non recommandé

Effets secondaires

Les données actuelles confirment les effets secondaires connus pour l'oseltamivir, qui est le seul antiviral à avoir été considérablement prescrit dans le cadre pandémique.

Il s'agit essentiellement de troubles

- digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales),
- neurologiques (par ex céphalées, troubles de l'équilibre) et
- neuropsychiatriques(cauchemars, hallucinations,...).

Ces effets secondaires sont cependant résolutifs à l'arrêt du traitement.

Les médecins belges sont invités à participer à cet effort de mise au point des effets secondaires des inhibiteurs de la neuraminidase en rapportant toute manifestation suspecte au Centre de Pharmacovigilance par les procédures habituelles.

Bibliographie

- ECDC - Interim Guidance - Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics - 18 August 2009
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_GUI_Public_Health_use_of_Influenza_Antivirals_during_Influenza_Pandemic.pdf
- WHO - Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses

20 August 2009

http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf

- CDC - Antiviral drugs 2009-2010 Flu season – CDC updated interim recommendations for the use of Influenza Antiviral Medicine - September 23, 2009
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/antiviral.htm>
- NEJM the New England Journal of Medicine - H1N1 Center – H1N1 Update: Oseltamivir Resistance and Antiviral Use- September 17th, 2009
<http://h1n1.nejm.org/>
- EMEA/CHMP/287662/2009 CHMP Assessment Report On Novel Influenza (H1N1) outbreak Tamiflu (oseltamivir) Relenza (zanamivir) EMEA/H/A-5.3/1172 Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 London, 7 May 2009
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28766209en.pdf>
- OMS Grippe pandémique A/H1N1 2009 Actualité en bref n°5- Grippe chez la femme enceinte
Jamieson DG et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet. 2009 Aug 8;374(9688):429-30; published online July 29, 2009
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_20090731/fr/index.html
- Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection --- United States, April-- August 2009
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5834a1.htm>
- "Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus and critical illness in children. P Lister et al , The Lancet 2009;vol 374, p605 à 607".
- Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis J Burch et al. The lancet; vol 9 september 2009
www.the.lancet.com/infection