

Prise en charge clinique de l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) : premiers éléments d'orientation

21 mai 2009

Introduction

Depuis la fin avril 2009, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) reçoit des rapports faisant état d'une transmission interhumaine soutenue du nouveau virus grippal A (H1N1) au Mexique et aux Etats-Unis d'Amérique. Le virus s'est maintenant propagé à plusieurs pays d'Europe, des Amériques et d'Extrême-Orient. Compte tenu du risque croissant de morbidité imputable à ce virus et de ses caractéristiques génétiques et antigéniques particulières, puisqu'il s'agit d'un variant de la grippe A (H1N1) d'origine animale, l'OMS, conformément aux procédures établies, a fait passer le niveau d'alerte pandémique de la phase 3 à la phase 4 le 27 avril 2009, puis à la phase 5 le 29 avril 2009.

L'OMS a réuni un groupe d'experts chargé d'élaborer les premiers éléments d'orientation à l'intention des médecins sur la prise en charge de la maladie humaine provoquée par le nouveau virus grippal A (H1N1).

Les recommandations reposent sur les informations disponibles au sujet du nouveau virus grippal A (H1N1) ainsi que sur les données concernant l'histoire naturelle, la pathogenèse et les caractéristiques cliniques des infections humaines provoquées par les virus de la grippe saisonnière et de la grippe aviaire. Le groupe a examiné des données supplémentaires provenant de modèles animaux pertinents, d'autres affections respiratoires virales telles que le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) et les syndromes associés, en particulier le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) attribuable à d'autres causes. Les données examinées n'ont pas été recensées à l'issue d'un processus d'examen systématique et n'ont pas fait l'objet d'une évaluation critique ni d'une appréciation de la qualité. Le Tableau 1 récapitule les recommandations de l'OMS concernant la prise en charge clinique de l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1).

Le présent document a été élaboré pour répondre à un besoin urgent de lignes directrices et sera actualisé à mesure que de nouvelles informations seront disponibles. Une mise à jour concernant l'utilisation des antiviraux devrait paraître avant la fin juin 2009.

Historique

Les cas confirmés en laboratoire d'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) sont survenus principalement chez des enfants et de jeunes adultes. Un spectre clinique allant des pathologies des voies respiratoires supérieures bénignes sans fièvre à des formes de pneumonie graves ou mortelles a été décrit.¹ Les symptômes les plus fréquemment signalés étaient les suivants : toux, fièvre, mal de gorge, malaise général et céphalées. Certains sujets ont présenté des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et/ou diarrhée). Les patients qui ont dû être hospitalisés, à la fois ceux qui étaient précédemment en bonne santé et ceux qui souffraient d'affections chroniques préexistantes, ont fréquemment présenté des troubles graves des voies respiratoires inférieures d'évolution rapide. Parmi les autres complications de la grippe caractérisées chez des sujets présentant une infection grave par le nouveau virus grippal A (H1N1), on citera :

¹ Infections humaines par le nouveau virus grippal A (H1N1) : observations cliniques en provenance du Mexique et d'autres pays touchés. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2009, 84(21): 185-196.

les infections bactériennes secondaires, la rhabdomyolyse avec insuffisance rénale, la myocardite et l'aggravation d'affections préexistantes (asthme et maladies cardio-vasculaires, par exemple).

Afin de mieux comprendre la maladie et d'améliorer la prise en charge des cas, l'OMS a besoin d'urgence de données cliniques et thérapeutiques supplémentaires en provenance des Régions et des pays où des patients infectés par le nouveau virus grippal A (H1N1) sont soignés.

Chaque fois que possible, des données cliniques et des échantillons successifs pour la surveillance virologique devront être recueillis en vue d'études dans le cadre d'un protocole clinique, en commençant avant le traitement, pour permettre d'évaluer les effets des schémas thérapeutiques. La notification rétrospective des données cliniques et de laboratoire provenant de patients récemment infectés peut également être utile. La notification à l'OMS de constatations cliniques et des résultats des traitements aidera considérablement à mieux comprendre cette nouvelle maladie et à mettre au point de nouvelles recommandations thérapeutiques.

On trouvera des formulaires de notification types à l'adresse :

<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/caseformadapted20090508.pdf>

Lutte contre l'infection

On respectera en tout temps des mesures appropriées de lutte contre l'infection (Précautions standard plus « gouttelettes »). Chaque fois que l'on effectue des actes à haut risque générateurs d'aérosols (par exemple bronchoscopie ou tout acte impliquant l'aspiration des voies respiratoires), on veillera à utiliser un appareil de protection respiratoire contre les particules (N95, FFP2 ou équivalent), une protection pour les yeux, une blouse, des gants, et à effectuer l'acte dans une salle de précautions aériennes qui puisse être ventilée naturellement ou mécaniquement, conformément aux recommandations de l'OMS.²

Diagnostic

La confirmation en laboratoire du nouveau virus grippal A (H1N1), en particulier au début d'une nouvelle flambée dans la communauté, ou pour les cas inhabituels, a des répercussions importantes pour la prise en charge des cas, y compris en ce qui concerne les méthodes de lutte contre l'infection, le choix des options concernant le traitement antiviral et pour éviter un mauvais usage des antibiotiques. A l'heure actuelle, les tests diagnostiques de confirmation peuvent être pratiqués par des laboratoires spécialisés dans de nombreux pays.³ Les techniques d'amplification génique transcriptase inverse (RT-PCR) fourniront les données les plus rapides et les plus sensibles sur l'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1). Le diagnostic clinique (fondé sur l'apparition aiguë de fièvre et de toux) sera sans doute de plus en plus prédictif de l'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) à mesure que la prévalence de l'infection augmentera.

A l'heure actuelle, on ne dispose pas de test diagnostique rapide validé à effectuer au lit du malade pour le nouveau virus grippal A (H1N1) (tests de diagnostic sur le lieu du soin). Les tests rapides disponibles dans le commerce pour le diagnostic de la grippe saisonnière manquent de sensibilité et de spécificité pour la détection du nouveau virus grippal A (H1N1). Si l'on se sert de ces tests, on interprétera avec prudence tant les résultats positifs que négatifs.

² http://www.who.int/csr/resources/publications/infection_control/en/index.html.

³ L'OMS peut apporter son aide pour les tests de laboratoire. Voir <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/laboratory/en/index.html>.

Les prélèvements aux fins de tests de laboratoire seront effectués par écouvillonnage nasal, écouvillonnage nasopharyngé ou prélèvement dans la gorge, ou, si c'est possible, aspiration bronchique. Le prélèvement d'échantillons dans les voies respiratoires supérieures au moyen de ces diverses méthodes d'écouvillonnage est conseillé et peut faciliter la détection du virus. On ne sait pas encore quels échantillons cliniques donneront les meilleurs résultats diagnostiques pour cette infection particulière. Le prélèvement d'échantillons devrait être effectué avec les précautions d'usage car il peut exposer la personne qui le pratique aux sécrétions respiratoires des patients.

Considérations générales de traitement

A ce jour, la plupart des cas humains d'infection par le nouveau virus A (H1N1) n'ont pas donné lieu à des complications et ont été d'une durée limitée. L'hospitalisation ou le traitement antiviral ne sera donc vraisemblablement pas nécessaire pour la plupart des patients. Un traitement de soutien au moyen d'antipyrétiques comme le paracétamol ou l'acétaminophène pour la fièvre ou les douleurs et la réhydratation pourra être administré selon les besoins. Les salicylates (tels que l'aspirine et les produits contenant de l'aspirine) ne devraient pas être utilisés chez les enfants et les jeunes adultes (<18 ans) en raison du risque de syndrome de Reye.

On ne comprend pas entièrement les facteurs de risque spécifiques permettant de prédire un risque accru de maladie évolutive. Les médecins et les soignants devraient surveiller les signes de détérioration clinique éventuelle (par exemple difficulté à respirer, douleurs thoraciques, crachats colorés, niveau de conscience altéré et confusion) et faire immédiatement hospitaliser ces patients. Les cliniciens devraient également tenir compte de toute pathologie préexistante (affections immunodéprimantes, maladie pulmonaire chronique ou cardio-vasculaire préexistante, diabète).

On sait que les femmes enceintes présentent un risque accru de complications dues à l'infection par la grippe saisonnière, la grippe aviaire H5N1 et les précédentes gripes pandémiques. Plusieurs hospitalisations, y compris avec issue fatale, ont été signalées chez des femmes enceintes infectées par le nouveau virus grippal A (H1N1). Par conséquent, les femmes enceintes présentant une infection présumée ou confirmée par le nouveau virus grippal A (H1N1) devraient être surveillées de près et, conformément aux politiques nationales, traitées au moyen d'antiviraux (voir ci-après).

Oxygénothérapie

Au moment de l'arrivée du malade ou lors du triage, puis systématiquement par la suite chez les patients hospitalisés, on contrôlera la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls chaque fois que possible. Une supplémentation en oxygène pourra être assurée pour corriger une hypoxémie. Les recommandations de l'OMS concernant le traitement de la pneumonie préconisent l'oxygénothérapie pour maintenir la saturation en oxygène au-dessus de 90 % ; toutefois, ce seuil peut être porté à 92-95 % dans certaines situations cliniques, par exemple pendant la grossesse. Des seuils différents s'appliquent aux populations vivant en altitude pour le diagnostic de l'hypoxémie, ces populations étant également plus sensibles à l'hypoxémie grave en présence d'une pneumonie ou d'un SDRA.

Les patients souffrant d'hypoxémie sévère exigent une oxygénothérapie à débit élevé (10 litres par minute, par exemple) au moyen d'un masque. Certains patients à qui il est difficile d'appliquer un masque (comme les enfants) nécessiteront peut-être un encadrement étroit de la part du personnel infirmier ou de membres de la famille. Lorsque l'on ne dispose pas d'oxygène sous conduite, il faudra pouvoir disposer de grosses bouteilles. L'OMS a fait figurer l'oxygène dans sa liste des médicaments essentiels depuis 1979, mais il n'est

toujours pas largement disponible dans certains pays. Si l'on ne dispose pas d'oxygène médical, on peut utiliser de l'oxygène industriel.⁴ L'oxygénothérapie chez le nouveau-né se fera conformément aux prescriptions.⁵

Antibiothérapie

On n'utilisera pas d'antibiotique à titre prophylactique. En présence de pneumonie, le traitement par les antibiotiques devra généralement être conforme aux recommandations et aux directives publiées concernant la pneumonie acquise dans la communauté.⁶ Toutefois, la grippe saisonnière et les pandémies de grippe passées ont été associées à un risque accru d'infections secondaires par *Staphylococcus aureus* pouvant être graves, d'évolution rapide, nécrosantes et, dans certaines régions, dues à des souches résistantes à la méthicilline. Les résultats des études microbiologiques de laboratoire devront chaque fois que possible être utilisés pour orienter le choix des antibiotiques en cas de co-infection bactérienne présumée chez les patients souffrant d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1). Plusieurs patients mexicains ont contracté une pneumonie associée au respirateur ou une pneumonie d'origine nosocomiale provoquée par des agents pathogènes nosocomiaux typiques.

Traitement antiviral

Le nouveau virus grippal A (H1N1) est actuellement sensible aux inhibiteurs de la neuraminidase, l'oseltamivir et le zanamivir, mais résistant à l'amantadine ou la rimantadine (adamantane ou inhibiteurs M2).⁷

Le virus H1N1 étant nouveau, on ne dispose pas encore de données relatives à l'efficacité clinique du traitement antiviral. Sur la base de ses caractéristiques de sensibilité *in vitro* et des expériences cliniques dérivées de la grippe saisonnière et de la grippe aviaire H5N1, l'administration précoce d'inhibiteurs de la neuraminidase serait susceptible de réduire la gravité et la durée de la maladie provoquée par le nouveau virus, et pourrait également contribuer à prévenir l'évolution vers une maladie grave et une issue mortelle. Le traitement antiviral peut être bénéfique, notamment pour les groupes suivants :

- patientes enceintes, chez qui l'administration d'antiviraux devrait être évaluée avec soin en prenant en considération les avantages et les risques possibles ;
- patients atteints de maladie des voies respiratoires inférieures évolutive ou de pneumonie ;
- patients atteints d'affections préexistantes.

S'il est administré, le traitement antiviral devrait en principe être débuté rapidement, mais il peut également être utilisé à n'importe quel stade de la maladie évolutive lorsque l'on prévoit ou que l'on a constaté une répllication virale. Il est possible que le virus puisse se répliquer pendant une période prolongée chez certains patients en raison d'une absence d'immunité protectrice préexistante.

Il y a des différences pharmacologiques importantes à prendre en compte lorsqu'on choisit des inhibiteurs de la neuraminidase comme traitement. L'oseltamivir est administré par voie orale et produit des concentrations systémiques plus élevées. Le zanamivir est administré par inhalation orale et est moins bien absorbé au

⁴ http://whqlibdoc.who.int/hq/1993/WHO_ARI_93.28.pdf.

⁵ <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241546220.pdf>.

⁶ http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/924159084X_eng.pdf (pour les femmes enceintes et les nouveau-nés).

⁷ <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5817.pdf>.

niveau systémique. L'oseltamivir est le traitement recommandé pour les complications des voies respiratoires inférieures.

De rares symptômes neuropsychiatriques comme la confusion ou un comportement anormal ont été observés après le début du traitement pour la grippe saisonnière par l'oseltamivir, en particulier chez l'enfant et l'adolescent,⁸ mais la contribution de l'oseltamivir à ces manifestations n'est pas connue. Le zanamivir inhalé a été temporairement associé à des spasmes bronchiques et les patients atteints de maladies des voies respiratoires préexistantes semblent présenter un risque accru de réactions indésirables graves de ce type. Tout évènement indésirable présumé devrait être signalé aux autorités nationales de réglementation. On trouvera au Tableau 2 les schémas thérapeutiques antiviraux recommandés par âge et par poids.

Corticostéroïdes

On ne devrait pas utiliser systématiquement de corticostéroïdes pour traiter les patients souffrant d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1). De faibles doses de corticostéroïdes peuvent être envisagées pour les patients souffrant de choc septique qui nécessitent des vasopresseurs et chez qui l'on suspecte une insuffisance surrénale. L'utilisation prolongée ou à fortes doses de corticostéroïdes peut produire des effets indésirables graves chez les patients grippés, y compris des infections opportunistes et éventuellement une réplication virale prolongée.

Assistance respiratoire plus poussée

Le traitement du SDRA associé au nouveau virus grippal A (H1N1) devrait reposer sur les recommandations scientifiques publiées concernant le SDRA associé à une maladie infectieuse. Des méthodes de ventilation mécanique devraient être appliquées pour protéger les poumons.⁹

⁸ <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Tamiflu>.

⁹ Par exemple, http://www.survivingsepsis.org/system/files/images/2008_Guidelines_Final_.pdf.

Tableau 1 : Récapitulation des modalités de prise en charge clinique de la nouvelle infection grippale A (H1N1)

Modalités	Stratégies
Antibiotiques	En cas de pneumonie, traitement empirique pour la pneumonie acquise dans la communauté selon les directives publiées en attendant les résultats microbiologiques (par exemple 2-3 jours) ; traitement adapté par la suite en fonction de l' (des) agent(s) pathogène(s) identifié(s).
Traitement antiviral	Si le traitement est nécessaire, oseltamivir ou zanamivir. Le nouveau virus grippal A (H1N1) est actuellement résistant à l'amantadine et la rimantadine.
Corticostéroïdes	Des doses modérées à élevées de stéroïdes NE sont PAS recommandées, car ceux-ci ne présentent pas d'avantages avérés et peuvent être nuisibles.
Lutte contre l'infection	Précautions standard plus « gouttelettes ». Pour les actes générant des aérosols, utilisation d'un appareil de protection respiratoire contre les particules (N95, FFP2 ou équivalent), protection des yeux, port d'une blouse et de gants et utilisation d'une salle de précautions aériennes qui puisse être ventilée naturellement ou mécaniquement, conformément aux recommandations de l'OMS. ¹⁰
AINS, antipyrétiques	Paracétamol ou acétaminophène administré par voie orale ou par suppositoire. Eviter l'administration de salicylates (aspirine et produits contenant de l'aspirine) chez l'enfant et le jeune adulte (<18 ans) en raison du risque de syndrome de Reye.
Oxygénothérapie	Surveiller la saturation en oxygène et maintenir SaO ₂ au-dessus de 90 % (95 % pour les femmes enceintes) au moyen d'une sonde nasale ou d'un masque.

Tableau 2 : Schémas de traitement antiviral recommandés

Oseltamivir	
L'oseltamivir est indiqué pour le traitement des patients âgés d'un an ou plus. Pour les adolescents (13 à 17 ans) et les adultes, la dose orale recommandée est de 75 mg d'oseltamivir, deux fois par jour pendant 5 jours. Pour les nourrissons de plus d'un an et pour les enfants de 2 à 12 ans, les doses recommandées sont les suivantes :	
15 kg ou moins	30 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours
15-23 kg	45 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours
24-40 kg	60 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours
>40 kg	75 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours
Zanamivir	
Le zanamivir est indiqué pour le traitement de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant (>5 ans). La dose recommandée pour le traitement chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 5 ans est de deux inhalations (2 x 5 mg) deux fois par jour pendant 5 jours.	

¹⁰ http://www.who.int/csr/resources/publications/infection_control/en/index.html.