

# Antiviraux et grippe A/H1N1 en cours de grossesse et d'allaitement

E. Elefant\*, M.P. Cournot\*, C. Vauzelle\*, D. Beghin\*

Deux antiviraux sont proposés dans le traitement et la prophylaxie de la grippe A/H1N1, l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relenza®), tous deux inhibiteurs sélectifs de la neuraminidase virale. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de la grippe saisonnière.

L'oseltamivir est administré par voie orale sous forme d'une prodrogue inactive, le phosphate d'oseltamivir, qui se transforme dans l'organisme en métabolite carboxylé actif, le carboxylate d'oseltamivir.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'oseltamivir ne retrouvent pas d'effet tératogène ni foetotoxique avec une marge de sécurité élevée : 100 fois les niveaux thérapeutiques chez le rat et 50 fois chez le lapin.

Les données publiées concernent essentiellement 90 grossesses signalées à des centres japonais d'information sur médicaments et grossesse : les femmes enceintes ont reçu, en traitement curatif, 2 x 75 mg/j d'oseltamivir pendant 5 jours au premier trimestre de la grossesse. Rien de particulier n'apparaît dans les issues de ces grossesses.

Aux deuxième et/ou troisième trimestres, les données sont quasi inexistantes, mais aucun élément inquiétant n'est signalé à ce jour. Le passage placentaire de l'oseltamivir semble faible : 15 à 20 % chez l'animal, peut-être moins chez l'homme d'après une étude sur cotylédon placentaire. L'oseltamivir phos-

phate serait en effet substrat de P-gp et l'oseltamivir carboxylate serait substrat de MRP4, transporteurs d'efflux tous deux présents sur le syncytiotrophoblaste humain.

Le zanamivir est utilisé par inhalation orale et son absorption systémique est faible, environ 10 à 20 %. De rares cas de bronchospasme ou de diminution des fonctions respiratoires ont été signalés chez des patients avec ou sans facteurs de risque (asthme, BPCO). Le zanamivir n'est pas tératogène ni foetotoxique chez l'animal avec une marge de sécurité élevée (plus de 1000 fois les niveaux thérapeutiques). À ce jour, les données publiées chez des femmes enceintes exposées au zanamivir sont quasi inexistantes, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé.

Le bénéfice de l'oseltamivir et du zanamivir en cas de contagion ou de grippe déclarée n'a pas été spécifiquement évalué en cours de grossesse, qu'il s'agisse de la grippe saisonnière ou de la grippe A/H1N1. Cependant, la grippe saisonnière peut être plus sévère chez la femme enceinte, en particulier aux deuxième et troisième trimestres. Les premières constatations pour la grippe A/H1N1 semblent effectivement indiquer que la grossesse est un facteur de risque de complications graves.

En pratique, compte tenu du bénéfice maternel escompté dans la prise en charge de la grippe A/H1N1, et dans l'attente de la mise à disposition des vaccins, l'utilisation de l'oseltamivir (en curatif ou en

préventif) est possible quel que soit le terme de grossesse (1). Pour des raisons pratiques (disponibilité en officines de ville et forme galénique), l'oseltamivir est préférable au zanamivir en première intention.

Le délai d'administration doit être le plus rapide possible (< 48 heures) afin d'optimiser la prise en charge. En cas de suspicion de contagion H1N1, une validation de l'infection du sujet contact est souhaitable afin d'éviter une exposition inutile de la femme enceinte (arrêt du traitement préventif si les résultats sont négatifs).

En ce qui concerne l'allaitement, la quantité d'oseltamivir ingérée via le lait semble très faible d'après un dosage réalisé dans le lait d'une seule patiente traitée 5 jours : l'enfant allaité reçoit environ 0,5 % de la dose maternelle en mg/kg. La poursuite de l'allaitement semble donc envisageable en cas de prise d'oseltamivir.

De même pour le zanamivir, son passage systémique limité chez la mère et sa probable faible absorption digestive chez l'enfant, permettent d'envisager son utilisation en cours d'allaitement malgré l'absence de donnée sur le passage dans le lait. ■

## Référence bibliographique

1. CNGOF Conduite à tenir pour les femmes enceintes en cas d'épidémie de grippe A/H1N1 [http://www.cngofjasso.fr/D\\_TELE/H1N1\\_ET\\_grossesse\\_V2JL\\_BM2.pdf](http://www.cngofjasso.fr/D_TELE/H1N1_ET_grossesse_V2JL_BM2.pdf)