

# Le recours aux antiviraux contre l'influenza : Les lignes directrices recommandées aux praticiens



Société  
canadienne  
de pédiatrie

English on page 520

## *Une déclaration conjointe avec l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada*

### RÉSUMÉ

Chaque année, le virus de l'influenza A et, parfois, des souches d'influenza B, représentent un fardeau considérable de maladie. L'importance de l'immunisation contre l'influenza n'est plus à démontrer, mais il est judicieux d'élaborer des lignes directrices contemporaines sur l'usage des antiviraux dans la chimioprophylaxie et le traitement de l'influenza, visant à traiter l'influenza entre les pandémies. Le présent article constitue une version abrégée d'un document de principes complet soulignant les recommandations découlant de travaux conjoints de la Société canadienne de pédiatrie (SCP) et de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie (AMMI) Canada. Les lignes directrices reflètent l'état actuel des connaissances à l'égard du recours aux antiviraux contre l'influenza et seront modifiées à mesure que de nouvelles données de recherche seront disponibles. Il est possible d'obtenir de l'information supplémentaire au sujet des stratégies pour prévenir l'influenza entre les pandémies dans la déclaration annuelle du Comité consultatif national de l'immunisation.

### RECOMMANDATIONS

Pour ce qui est du rôle des antiviraux dans le traitement ou la prévention de l'infection à l'influenza, la SCP et l'AMMI recommandent ce qui suit :

#### I. Les médicaments pour prévenir et traiter l'influenza

- A. L'amantadine est approuvée et recommandée pour prévenir (catégorie de recommandation IB) et traiter (catégorie de recommandation IB) l'infection par le virus de l'influenza A chez les personnes d'un an et plus, mais seulement si la souche en circulation est susceptible à l'amantadine.
- B. Le zanamivir est approuvé et recommandé pour traiter l'infection par le virus de l'influenza A et B chez les personnes de plus de sept ans (catégorie de recommandation IA). On peut l'utiliser dans une indication non autorisée pour prévenir l'infection par le virus de l'influenza A et B chez les personnes de cinq ans ou plus (catégorie de recommandation IA).
- C. L'oseltamivir est approuvé pour prévenir l'infection par les virus de l'influenza A et B chez les personnes

de 13 ans ou plus (catégorie de recommandation IA). Ce médicament est également approuvé pour prévenir l'infection par les virus de l'influenza A et B chez les enfants de un an ou plus (catégorie de recommandation IA). Il peut être utilisé dans une indication non autorisée pour prévenir l'infection par le virus de l'influenza A et B chez les personnes de un an et plus (catégorie de recommandation IA). D'après les données probantes actuelles, il ne faut pas l'utiliser chez les nourrissons de moins d'un an (catégorie de recommandation IIID).

- D. Puisque aucun antiviral n'est approuvé pour les nourrissons de un an ou moins, la SCP et AMMI Canada favorisent énergiquement les recherches à ce sujet.

#### II. La prévention de l'influenza

Les antiviraux sont recommandés pour remplacer l'immunisation afin de prévenir l'influenza dans les situations énumérées ci-dessous. Ces stratégies doivent s'accompagner d'une sensibilisation et de l'information pertinente afin de garantir un accès rapide aux antiviraux.

- A. Lorsqu'on ne possède pas de vaccin efficace contre une ou plusieurs souches d'influenza qui circulent dans la collectivité et que l'exposition et le risque de la maladie sont considérés comme persistants tout au long de la flambée, on peut administrer de l'amantadine, du zanamivir ou de l'oseltamivir jusqu'à ce qu'un vaccin devienne disponible ou que la flambée s'apaise (une « prophylaxie saisonnière ») (catégorie de recommandation IB). D'après les données actuelles, l'effet de ces trois médicaments n'est pas uniforme dans tous les groupes d'âge, dans le cadre d'une prophylaxie saisonnière.

Puisque aucun essai comparatif n'a été effectué pour soutenir le choix d'un agent donné, le choix du médicament à administrer dépend d'autres facteurs, tels que la susceptibilité au virus (p. ex., le virus H5N1 de l'influenza A est susceptible aux inhibiteurs de la neuraminidase mais non aux inhibiteurs M2), la commodité des doses (zanamivir = oseltamivir >> amantadine), la tolérance (zanamivir > oseltamivir >> amantadine) et le coût (amantadine << zanamivir

= oseltamivir). Le zanamivir n'est pas facile à administrer chez les jeunes enfants ou les adultes incapables de faire fonctionner le dispositif d'inhalation.

On peut poursuivre la prophylaxie jusqu'à la disparition de la flambée (en général, de six à huit semaines). On peut également y mettre un terme si un vaccin devient disponible ou si on pense que la personne a contracté une influenza bénigne atténuée par la chimioprophylaxie, ou que des tests de laboratoire révèlent une infection par une influenza subclinique au moyen d'une culture, d'un test d'antigène rapide ou d'une réaction en chaîne de la polymérase des sécrétions respiratoires.

- B. Lorsque le vaccin est contre-indiqué, la chimioprophylaxie saisonnière, exposée dans la partie IIA, peut être envisagée (catégorie de recommandation IIIC). Par exemple, lorsqu'une personne très vulnérable présente une hypersensibilité immédiate à la protéine de l'œuf, dont on peut trouver des traces dans les vaccins préparés dans des œufs d'embryons de poulet, ou à d'autres substances présentes dans la formulation du vaccin, une chimioprophylaxie est recommandée. Le choix du médicament devra au moins tenir compte des facteurs énumérés dans la section IIA. La durée de la prophylaxie peut correspondre à celle qui est décrite dans la section IIA.
- C. Lorsqu'il faut obtenir un effet protecteur immédiat, la chimioprophylaxie est efficace et bien tolérée. Elle peut s'imposer dans les situations suivantes :
- i) une flambée diagnostiquée dans un milieu institutionnel fermé,
  - ii) une flambée diagnostiquée en milieu familial ou
  - iii) des maladies dans la collectivité causées par l'influenza pendant l'administration même du vaccin.

**Une flambée est diagnostiquée dans un milieu institutionnel fermé :** On peut entreprendre une prophylaxie en milieu institutionnel fermé après un diagnostic de flambée (catégorie de recommandation IIB). On peut diagnostiquer une flambée si au moins deux résidents contractent une maladie d'allure grippale à moins de 72 heures d'écart et qu'un examen de laboratoire confirme la transmission de l'influenza. L'amantadine, le zanamivir et l'oseltamivir ont tous été utilisés pour contrôler des flambées dans des centres d'hébergement et de soins de longue durée. Le zanamivir et l'oseltamivir peuvent être préférables à l'amantadine (catégorie de recommandation IB).

En général, on administre une chimioprophylaxie pendant au moins dix jours en milieu institutionnel, pour contrôler une flambée. On peut mettre un terme à la prophylaxie si au moins huit jours se sont écoulés depuis

l'apparition du dernier cas d'influenza dans l'unité. Si de nouveaux cas continuent de se déclarer, il faudra accessoirement poursuivre la prophylaxie de manière qu'elle devienne une prophylaxie saisonnière.

**En milieu familial :** Lorsqu'un cas d'influenza se déclare en milieu familial, il faut envisager une chimioprophylaxie postexposition chez les membres non atteints, afin de limiter la propagation de la maladie au sein de la famille (catégorie de recommandation IA).

Les membres de la famille non atteints devraient entreprendre une chimioprophylaxie dans les plus brefs délais après le dépistage d'une maladie qui ressemble à l'influenza chez le cas de référence. L'amantadine, le zanamivir et l'oseltamivir sont tous recommandés en prophylaxie postexposition lorsque le virus y est susceptible. En général, la prophylaxie dure de sept à dix jours.

Le cas de référence peut être traité au moyen de la cure de cinq jours recommandée au zanamivir ou à l'oseltamivir, mais pas à l'amantadine. Le traitement du cas de référence à l'amantadine provoque un échec de la prophylaxie à l'amantadine chez les autres membres de la famille en raison de la rapide apparition de mutants résistants à l'amantadine chez le cas de référence. Si l'amantadine est la seule solution disponible pour traiter le cas de référence dans la maison, il ne faut pas l'utiliser en prophylaxie auprès des autres membres de la famille.

**Lorsque l'influenza provoque la maladie dans la collectivité pendant même l'administration du vaccin :** La chimioprophylaxie peut protéger les individus jusqu'à l'apparition d'une immunité induite par le vaccin (catégorie de recommandation IIIB). Il faut la poursuivre pendant deux semaines après la vaccination (une à deux doses). Lorsque le vaccin est coadministré et vise à protéger l'individu contre une souche en circulation provoquant des maladies au sein de la collectivité, la chimioprophylaxie doit se poursuivre jusqu'à l'apparition probable d'une immunité induite par le vaccin. Il peut falloir de sept à dix jours pour que cette immunité se développe si les souches virales du vaccin sont des variantes dérivées de souches responsables de la maladie au cours des années précédentes, de manière qu'il existe une certaine immunité hétérologue qui peut être stimulée par le vaccin courant.

Lorsque le vaccin contient un virus provenant d'une mutation antigénique (p. ex., une souche pandémique), il faudra peut-être au moins deux autres doses du vaccin pour parvenir à l'immunité induite par le vaccin. Il faudra poursuivre la chimioprophylaxie jusqu'à l'obtention d'une immunité probable, démontrée par des essais cliniques. Cette période correspondra probablement à deux ou trois semaines.

- D. Lorsque des personnes très vulnérables sont vaccinées mais que la ou les souches vaccinales ne correspondent pas vraiment à l'un des antigènes hémagglutinines ou neuraminidases de la souche en circulation, ou à ces deux antigènes, une chimioprophylaxie saisonnière est recommandée (catégorie de recommandation IIIB). La prophylaxie est administrée pendant la période indiquée à la section IIA.

E. Lorsque les personnes sont peu susceptibles de répondre au vaccin en raison d'une immunosuppression causée par des médicaments ou par une maladie, une chimioprophylaxie saisonnière est recommandée (catégorie de recommandation IIIB). La prophylaxie est administrée pendant la période indiquée à la section IIA.

### III. Le traitement de l'influenza

En général, une chimiothérapie antivirale est recommandée pour les personnes atteintes d'une maladie grave et pour celles qui risquent le plus de contracter des complications de l'influenza ou de mourir prématurément à cause de la maladie. Le traitement dure cinq jours (un traitement plus long peut être indiqué chez les patients gravement immunosupprimés qui demeurent symptomatiques et positifs au virus).

A. Lorsqu'on administre des antiviraux pour traiter l'infection au virus de l'influenza A ou B, il est recommandé de ne pas prescrire de l'amantadine en raison de la forte probabilité d'émergence d'une résistance (catégorie de recommandation IA) associée à une possibilité d'échec du traitement (catégorie de recommandation IB) et de la propagation à d'autres personnes recevant une prophylaxie à l'amantadine (catégorie de recommandation IA).

Puisque aucune étude ne compare directement l'efficacité relative et l'innocuité du zanamivir et de l'oseltamivir, le choix de l'un de ces médicaments doit se fonder sur des considérations comme la capacité d'inhaler le zanamivir par la bouche ou d'en

tolérer l'effet irritant peu commun sur l'arbre trachéobronchique, responsable d'un bronchospasme.

- B. Lorsque du zanamivir ou de l'oseltamivir sont administrés pour traiter l'influenza, il faut entreprendre le traitement le plus tôt possible après l'apparition des symptômes (catégorie de recommandation IA) sans dépasser un délai de 48 heures (voir le point C ci-dessous).
- C. Lorsque le patient est symptomatique depuis plus de 48 heures, il est recommandé de ne pas prescrire d'antiviraux, à moins d'une immunosuppression et de la présence d'une infection respiratoire évolutive (catégorie de recommandation IIIC).
- D. Chez le patient gravement malade, une thérapie associative composée d'amantadine et d'un inhibiteur de la neuraminidase peut être envisagé (catégorie de recommandation IIIC).
- E. Dans le traitement des femmes enceintes atteintes d'influenza, il faut souligner qu'aucun des médicaments énumérés plus haut n'est recommandé, car on n'en a pas évalué l'efficacité ou l'innocuité chez les femmes enceintes et que leur utilisation n'est pas approuvée auprès d'elles (catégorie de recommandation IIIC). Cependant, la biodisponibilité du zanamivir est minime après son administration orale. C'est pourquoi le zanamivir en inhalation administré aux femmes enceintes est peu susceptible de s'associer à une exposition fœtale marquée. Par conséquent, du point de vue de l'innocuité, c'est peut-être le médicament de choix à leur administrer (catégorie de recommandation IIIC).

## ANNEXE

### Qualité des preuves et catégories de recommandations\*

Qualité des preuves	Description
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif bien conçu randomisé
II-1	Données obtenues dans le cadre d'essais comparatifs bien conçus, sans randomisation
II-2	Données obtenues dans le cadre d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche
II-3	Données comparatives de différents lieux et époques avec ou sans intervention; résultats spectaculaires d'études non comparatives
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique; études descriptives ou rapports de comités d'experts
Catégories de recommandations	Description
A	Il y a des preuves suffisantes pour recommander la mesure clinique préventive.
B	Il y a des preuves acceptables pour recommander la mesure clinique préventive.
C	Les preuves sont insuffisantes pour qu'on puisse recommander l'inclusion ou l'exclusion d'une mesure clinique préventive, mais d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
D	Il y a des preuves acceptables pour recommander d'exclure une mesure clinique préventive.
E	Il y a des preuves suffisantes pour recommander d'exclure une mesure clinique préventive.
I	Les preuves sont insuffisantes pour faire une recommandation, mais d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision

\*Données tirées de la référence 12

## RÉFÉRENCES SÉLECTIONNÉES

1. Allen UD, Aoki FY, Stiver HG et coll. Canadian Paediatric Society and the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. Use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006. (sous presse)
2. Agence de santé publique du Canada. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006. <[www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05pdf/acs-dcc3106.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05pdf/acs-dcc3106.pdf)> (version à jour le 14 septembre 2006).
3. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, éd. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 27<sup>e</sup> éd. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006:401-11.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for influenza: Dosage. <[www.cdc.gov/flu/professionals/treatment/dosage.htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/treatment/dosage.htm)> (version à jour le 14 septembre 2006).
5. US Food and Drug Administration. Tamiflu Pediatric Adverse Events: Questions and Answers. <[www.fda.gov/cder/drug/infopage/tamiflu/QA20051117.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/tamiflu/QA20051117.htm)> (version à jour le 14 septembre 2006).
6. US Food and Drug Administration. One Year Post-Exclusivity Adverse Event Review for Tamiflu (oseltamivir). <[www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4180s\\_03\\_truffa.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4180s_03_truffa.ppt)> (version à jour le 14 septembre 2006).
7. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et coll. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: Descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-65.
8. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H, Heikkinen T. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis* 2005;41:1198-200.
9. Wooltorton E. Oseltamivir (Tamiflu) unsafe in infants under 1 year old. *CMAJ* 2004;170:336.
10. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, Shimakawa T, Fukui T, Morimoto T. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:575-6.
11. Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005;47:484. (Lett)
12. Groupe d'étude canadien sur les soins préventifs. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207-8.

Pour obtenir plus de renseignements, consultez les lignes directrices complètes sur l'influenza, en anglais, dans *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* [Can J Infect Dis Med Microbiol Vol 17 No 5 September/October 2006] ou, par voie électronique, à <[http://www.pulsus.com/Infdis/17\\_05/Pdf/Allen.pdf](http://www.pulsus.com/Infdis/17_05/Pdf/Allen.pdf)>.

## COMITÉ DES MALADIES INFECTIEUSES ET D'IMMUNISATION

**Membres :** Docteurs Simon Richard Dobson, BC Children's Hospital, Vancouver (Colombie-Britannique); Joanne Embree (présidente), université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba); Joanne Langley, IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse); Dorothy Moore, L'Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Québec); Gary Pekeles (représentant du conseil), L'Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Québec); Élisabeth Rousseau-Harsany (représentante du conseil), CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec); Lindy Samson, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario)

**Conseillère :** Docteur Noni MacDonald, département de pédiatrie, IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse)

**Représentants :** Docteurs Upton Allen, The Hospital for Sick Children, Toronto (Ontario) (Canadian Pediatric AIDS Research Group); Scott Halperin, IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse) (IMPACT); Monica Naus, BC Centre for Disease Control, Vancouver (Colombie-Britannique) (Santé Canada, Comité consultatif national de l'immunisation); Larry Pickering, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Géorgie) ÉU (American Academy of Pediatrics, comité des maladies infectieuses)

**Auteurs principaux :** Docteurs Upton D Allen, université de Toronto, Toronto (Ontario); Fred Y Aoki, université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba); H Grant Stiver, université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

## ASSOCIATION POUR LA MICROBIOLOGIE MÉDICALE ET L'INFECTIOLOGIE CANADA

Docteurs Gerald Evans (président), David Haldane, Elizabeth Lee Ford-Jones, Michel Laverdière, Lindsay Nicolle, Corinna Quan, Kathryn Suh

---

Les recommandations du présent énoncé ne constituent pas une démarche ou un mode de traitement exclusif. Des variations tenant compte de la situation du patient peuvent se révéler pertinentes.