

Indications pédiatriques de l'oseltamivir dans le cadre de l'épidémie de grippe A/H1N1v2009

Rédaction: Anne Vergison pour le groupe Influenza A H1N1v pédiatrique : Jack Levy, Marc raes, Anne Malfroot, Petra Schelstraete, Ludo Mahieu, David Tuerlinckx, Anne Vergison

Bases scientifiques sur lesquelles reposent les attitudes proposées

- **Le diagnostic clinique de grippe** est difficile chez l'enfant qui présente souvent de la fièvre, mais plus rarement des myalgies et céphalées.(1) La clinique est d'autant moins spécifique que l'enfant est jeune. En particulier chez les moins de 2-3 mois, les seuls symptômes peuvent être de la fièvre et le diagnostic différentiel avec une infection bactérienne sévère n'est pas toujours aisé.(2) En ce qui concerne le diagnostic de la grippe H1N1, l'ISP a adopté une définition de cas possible qui reprend la fièvre avec un ou des symptômes et signes respiratoires. Il faut cependant noter qu'une publication récente par des pédiatres hospitaliers de Birmingham met en évidence que 19% des enfants admis avec un diagnostic confirmé de H1N1 n'avaient pas présenté de fièvre.(3)
- **Les complications de la grippe saisonnière** (otite moyenne aiguë surtout, infection des voies respiratoires inférieures, bactériémies) sont plus fréquentes chez les enfants de moins de 2 ans. (4)
- **Les complications de la grippe A H1N1v**
Peu de données ont été publiées à l'heure actuelle, néanmoins, les enfants de moins de 5 ans ne semblent pas plus atteints de complications sévères nécessitant un séjour en soins intensifs. Ils ne souffrent également pas plus de mortalité liée à cette grippe.

Morbidité sévère et Mortalité

L'expérience de 4 unités de soins intensifs en Grande-Bretagne a récemment été rapportée et comparée à la grippe saisonnière durant les saisons 2004-07. L'âge médian des patients atteints de A H1N1v était de 9 ans versus 2,7 ans pour la grippe saisonnière. Parmi les 13 enfants souffrant d'infection à H1N1 prouvées, 77% avaient des co-morbidités connues, 38% sont morts (contre 16% avec une grippe saisonnière), la plupart de défaillance organique sur choc réfractaire. Cette évolution fulminante ne se voyait pas avec les grippe saisonnières.(5) Des données américaines provenant de la surveillance de 15 états rapportent 36 décès pédiatriques dus à H1N1v. La médiane d'âge des enfants était de 9 ans et 67% d'entre eux avaient au moins une co-morbidité (dans 92% des cas, une atteinte neuro-développementale était pre-existante). A noter que dans 43% des cas pour lesquels une documentation bactériologique était disponible (23 enfants), il y avait une surinfection bactérienne associée (principalement *Staphylococcus aureus* dont une grande proportion de MRSA).(6)

- **La confirmation par un diagnostic microbiologique** peut se faire de la façon suivante :
 - o Détection d'antigène Influenza A (test rapide) : à disposition dans la majorité des hôpitaux, mais sensibilité limitée (maximum 50% par immunofluorescence). Utile

si positif et dans la mesure où nous n'avons que du H1N1 qui circule pour le moment. Résultats dans les 2 heures si infrastructure adéquate.

- Détection d'autres virus respiratoires : RSV, Adénovirus, Parainfluenza : pourra s'avérer utile lors des épidémies automnales ou hivernales causées par ces virus. Si RSV positif par exemple, cette étiologie sera retenue pour expliquer des symptômes de bronchiolites. Il faut cependant noter que des co-infections virales ne sont pas rares, (7) et vont probablement survenir avec de l'H1N1 également.
- PCR Influenza A (et éventuellement autres virus respiratoires) : réalisées dans certains laboratoires, surtout universitaires : de 1 à 3 x par semaine.
- PCR Influenza A/H1N1v réalisée actuellement uniquement pour confirmations dans des cas déterminés dans 10 laboratoires et l'ISP.

- **Le traitement par Oseltamivir chez l'enfant**

- En Belgique, il n'est pas habituel d'utiliser le Oseltamivir pour traiter les grippez saisonnières.
- Certains pays utilisent plus largement ce médicament chez les enfants comme les USA (voir recommandations IDSA 2009)(8) ou le Japon.
- Il existe peu de données d'études randomisées contrôlées de l'utilisation des antiviraux en pédiatrie. Les études portent sur des enfants sains de plus de 1 an et montrent une réduction modérée de la durée des symptômes (de 0,5 à 1,5 jour) et peut-être une réduction légère du nombre de diagnostic d'otites moyennes aiguës (en sachant quelles sont les difficultés liées à ce diagnostic).(9)
- Tant chez l'adulte que chez l'enfant, le traitement doit être débuté dans les 48h suivant l'apparition des symptômes pour un bénéfice maximum.
- Il n'existe que peu de données concernant l'utilisation de l'oseltamivir chez les patients pédiatriques souffrant de co-morbidités associées à un risque accru de complications grippales. Une étude rétrospective récente parue dans Pediatrics et portant sur plus de 5000 enfants de 1 à 17 avec des maladies chroniques a montré une réduction des hospitalisations endéans le mois chez les patients traités par oseltamivir. Cependant, cette étude a des limites méthodologiques. Outre qu'elle soit rétrospective, un biais majeur vient notamment du fait que les patients traités par Oseltamivir avaient plus souvent été vaccinés contre la grippe.(10)
- L'oseltamivir® a des effets indésirables : principalement nausées et vomissements (40% des cas) qui peuvent être gênants dans le cadre d'une prophylaxie de masse comme administrée dans certaines écoles anglaises. Dans ces écoles, on a également rapporté des effets neuropsychiatriques légers de type cauchemars et insomnies (18%), mais dans un contexte de 'panique relative'.(11) Les japonais ont également rapporté un excès de comportements à risque, voire suicidaire chez des adolescents, sans que cela ait fait l'objet d'études systématiques.(12)
- L'expérience avec ce médicament est quasi inexistante chez l'enfant de moins de 1 an, ce qui a amené la FDA à refuser son enregistrement. En effet, des doses élevées (55 fois la dose) sont létales chez les jeunes rats (et pas chez les adultes) et on retrouve une accumulation de la drogue au niveau des cellules cérébrales. Les séries rapportant une utilisation chez les nourrissons sont rares à l'heure actuelle. (9)

Cependant devant la pandémie actuelle d'H1N1, la FDA a émis une autorisation en urgence d'extension des indications aux enfants de moins de 1 an en se basant sur des données collectées chez 180 nourrissons dans 15 centres aux USA et des données pharmacologiques déjà disponibles d'une étude prospective en cours actuellement. Il n'y a cependant pas de données concernant les moins de 3 mois.

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM153547.pdf>).

- La résistance des virus grippaux à l'oseltamivir peut apparaître sous traitement, en particulier chez les patients pédiatriques. La plupart des mutations conférant une résistance semblent altérer les capacités adaptatives et/ou la transmissibilité du virus. (13) Le H1N1v pandémique actuel est sensible à l'oseltamivir, néanmoins, en date du 25/09/09, 26 souches résistantes portant toutes la même mutation ont été rapportées à l'OMS sur plus de 10.000 séquencées. Ces souches avaient été isolées de patients sous prophylaxie dans 12 cas dont 5 de longue durée. (http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/index.html). De plus, l'émergence, sous traitement par oseltamivir, de souches H1N1v résistantes a été décrite chez 2 patients immunodéprimés ; ceux-ci étant susceptibles d'héberger du virus pendant des périodes prolongées. (14)

Indications de l'oseltamivir chez l'enfant dans le cadre de l'épidémie d'infection par le virus H1N1v2009 :

NB: Les attitudes proposées le sont en fonction de la situation au jour de la rédaction de ce document. Les recommandations seront adaptées si nécessaire.

1. Définition de cas

Cas possible :

Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec atteinte des voies respiratoires supérieures et/ou inférieures

2. Indication du traitement par oseltamivir chez l'enfant

- **Cas possibles chez les enfants hospitalisés avec une atteinte sévère :** oxygéno-dépendance et/ou atteinte neurologique. (16)
- **Cas possible chez les enfants souffrant de maladie chronique** dont l'état ne nécessite pas d'hospitalisation et dont les symptômes sont présents depuis moins de 48 heures.

Maladies chroniques potentiellement associées à des complications de grippe chez l'enfant*

- Maladies respiratoires chroniques (mucoviscidose, bronchodysplasie, asthme sévère,...)
- Drépanocytose, asplénie
- Maladies neuromusculaires
- Atteinte neurologique sévère (par ex. paralysie cérébrale)
- Désordres métaboliques héréditaires
- Diabète
- Immunodépression congénitale ou acquise (hémopathies, traitement immunosuppresseur, HIV...)
- Cardiopathies
- Néphropathie chronique (syndrome néphrotique,...)
- Maladie hépatique chronique

*à partir des références (8, 17)

Sur base des éléments discutés au début de ce document, l'âge en soi ne représente pas une indication.

3. Utilisation de l'oseltamivir chez les enfants de moins de 1 an

Au cours de l'épidémie actuelle, l'oseltamivir peut être administré aux enfants de moins de 1 an répondant aux critères repris ci-dessus. Une vigilance particulière doit être apportée à la surveillance de ces enfants.

4. Posologie

- Comprimés écrasables de 30 mg à mélanger avec de la confiture ou du choco.
- Traitement per os 2 x/ J pendant 5 jours.
 - < 1 an: 3 mg / kg 2X par jour
 - ≤ 15 kg et > 1 an: 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

En cas de clearance de créatinine < 10 ml/min, ne pas administrer (voir avec le spécialiste traitant)

5. Faut-il attendre le résultat virologique pour traiter ?

Non. Dans la majorité des cas, le diagnostic risque de retarder le traitement au-delà de la fenêtre des 48 heures où il peut apporter un bénéfice maximum. Par contre, un résultat de PCR Influenza A ou A/H1N1v négatif permettra d'arrêter le traitement antiviral rapidement s'il est inutile, la sensibilité de la technique étant excellente.(15)

Néanmoins, un antigène positif pour une autre étiologie virale (RSV par exemple) permet de ne pas démarrer ou d'arrêter un traitement par oseltamivir, sauf si l'état de l'enfant requiert une hospitalisation en soins intensifs (on attendra le résultat PCR Influenza A ou A/H1N1)

6. Indication de traitement prophylactique

Actuellement quasi aucune. Toujours sur avis spécialisé, à discuter en cas de patient sévèrement immunocompromis (greffé médullaire par exemple).

Références

1. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpaa R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):372-5.
2. Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ, et al. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):30-9.
3. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):605.
4. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of inter pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis*. 2002 Jan 15;185(2):147-52.

5. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):605-7.
6. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Sep 4;58(34):941-7.
7. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009 Jan;98(1):123-6.
8. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 15;48(8):1003-32.
9. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.
10. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):170-8.
11. Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 - an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill*. 2009;14(30):19287.
12. Yoshino T, Nisijima K, Shioda K, Yui K, Kato S. Oseltamivir (Tamiflu) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2008 Jun 13;438(1):67-9.
13. Hayden FG. Antivirals for influenza: historical perspectives and lessons learned. *Antiviral Res*. 2006 Sep;71(2-3):372-8.
14. Oseltamivir-Resistant Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Two Immunosuppressed Patients --- Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Aug 21;58(32):893-6.
15. Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol*. 2009 Jul;45(3):203-4.
16. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Jul 24;58(28):773-8.
17. Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 - mitigation and delaying policies and practices. *Euro Surveill*. 2009;14(29).