

GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'INFLUENZA ET UTILISATION D'UNE PROPHYLAXIE ANTIVIRALE LORS D'ÉCLOSION EN MILIEU DE SOINS

Validé par Comité d'antibiogouvernance du CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Approuvé par Direction adjointe des services professionnels – Soutien qualité

Date de révision 2023-10-11

1. Généralités

1.1 Considérations importantes

- Ce guide sert à proposer une ligne de conduite en fonction des meilleures pratiques existantes dans la prise en charge du traitement de l'influenza et de l'utilisation d'une prophylaxie antivirale lors d'écllosion de l'influenza en milieu de soins. En aucun cas, le guide de pratique ne doit être considéré comme une ordonnance. Le jugement du clinicien a toujours sa place lors de la prise de décision.

1.2 Professionnels visés

- Médecins, médecins résidents, pharmaciens et personnel infirmier

2. Diagnostic, problématique ou besoin identifié

2.1 Définitions et critères

ARDS	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
EIA	Test immuno-enzymatique rapide
Épreuve multiplex	Test qui détecte plusieurs virus respiratoires
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
TAAN	Test d'amplification d'acides nucléiques
VRS	Virus respiratoire syncytial
Cas non nosocomial d'influenza	
Cas nosocomial d'influenza	
Écllosion nosocomiale d'influenza	Se référer au <i>Programme de prévention et de contrôle de l'influenza</i> du CIUSSS de l'Estrie-CHUS pour la définition de ces termes (intranet du CIUSSS de l'Estrie-CHUS/Outils cliniques/Prévention et contrôle des infections nosocomiales/Influenza)
Écllosion nosocomiale suspectée d'influenza	
Écllosion nosocomiale majeure d'influenza	
Taux d'attaque	

2.2 Agents étiologiques pour l'année 2022-23 (variables annuellement)

Type	Sous-type/lignée	Peuvent tous causer écloSION/épidémie
Influenza A	H1N1	Chaque sous-type était inclus dans les vaccins trivalents ou quadrivalents contre la grippe
	H3N2	
Influenza B	Victoria	Ce sous-type était présent seulement dans les vaccins quadrivalents
	Yamagata	

2.3 Diagnostic

- Symptômes d'influenza**
1. Présence subite de fièvre **ET** apparition ou aggravation de toux
 2. Présence subite de fièvre **OU** apparition ou aggravation de toux **ET** minimalement un symptôme suivant :
 - Maux de tête;
 - Mal de gorge;
 - Myalgie;
 - Arthralgies;
 - Fatigue extrême;
 - Symptômes gastro-intestinaux chez les moins de 5 ans (nausées, vomissements, diarrhées douleurs abdominales)

Le tableau clinique peut être atypique, en particulier chez les personnes âgées et un index de suspicion élevé doit être maintenu en saison grippale.

2.4 Investigation recommandée

Deux types de tests sont fréquemment utilisés pour le diagnostic : les tests TAAN et les tests antigéniques (EIA).

- Le TAAN est le test de référence. Très sensible et spécifique, c'est le seul type de test utilisé dans les milieux de soins du CIUSSS de l'Estrie-CHUS.
- Les tests antigéniques («tests rapides») effectués par EIA ne sont pas utilisés en milieu de soins au CIUSSS de l'Estrie-CHUS. Leur sensibilité et spécificité est de l'ordre de 50 %.

Dans un contexte d'éclosion, un prélèvement devrait être effectué chez tous les patients qui rencontrent un des critères suivants :

1. Minimalement un symptôme respiratoire (avec ou sans fièvre);
2. Élévation ou réduction de température
3. Changement comportemental chez le sujet âgé.

3. Principes de traitement ou d'intervention

3.1 Traitement ambulatoire des patients sans comorbidités

Pour le patient ambulatoire sans comorbidité, un traitement de support devrait être favorisé s'il s'agit d'un épisode d'influenza non compliqué.

L'initiation d'un antiviral dans les 48 heures suivant le début des symptômes diminue la durée des symptômes d'environ une journée.

3.2 Traitement des patients avec comorbidités et/ou en milieu de soins aigus ou de longue durée

Les patients à risque d'évoluer vers une maladie plus sévère sont les suivants :

- Patients hospitalisés ou en milieu de soins;
- Patients de moins de 2 ans;
- Patients de plus de 65 ans;
- Patients avec maladie chronique (diabète, maladie pulmonaire, cardiovasculaire, rénale, hépatique, hématoLOGIQUE ou neuroLOGIQUE);
- Patient immunosupprimé;
- Femme enceinte ou en post partum (2 semaines);
- Patient avec obésité morbide (IMC > 40).

Le traitement antiviral devrait être débuté le plus rapidement possible lorsque la suspicion clinique est élevée, sans attendre les résultats des tests et ce, **peu importe le statut vaccinal**. Le traitement serait plus efficace s'il est débuté **dans les 48 premières heures** suivant le début des symptômes. Cependant il serait tout de même efficace si débuté après ce délai.

Si le test est négatif, le traitement devrait être cessé, puisque la sensibilité du test PCR est élevée lorsque le prélèvement est effectué adéquatement.

3.3 Prophylaxie antivirale en milieu de soins aigus/longue durée

3.3.1 Éclosion « majeure » d'influenza et rôle de la PCI au CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Dans le contexte d'une éclosion nosocomiale confirmée d'influenza, il n'est pas recommandé d'administrer d'emblée une prophylaxie de façon systématique à tous les patients. Cependant, lors d'une éclosion dite « majeure » d'influenza, les recommandations québécoises de l'INSPQ comprennent l'utilisation de prophylaxie antivirale sur l'unité affectée, en ajout aux autres mesures de contrôle et prévention des infections.

C'est le rôle du service de Prévention et contrôle des Infections (PCI) de suggérer une prophylaxie d'unité après analyse de la situation et confirmation du caractère « majeur » de l'éclosion selon les critères objectifs établis. Ainsi, **les équipes de soins ne devraient pas amorcer elles-mêmes une prophylaxie d'unité de leur propre chef**.

Lorsque les critères sont remplis, la pharmacie de l'installation concernée est avisée et une lettre est insérée au dossier à l'attention du médecin traitant pour recommander la prophylaxie antivirale. Cette dernière devra être administrée le plus rapidement possible à tous les patients ou personnes hébergées sur l'unité de soins affectée par l'éclosion qui ne rencontrent pas les critères de traitement, **peu importe leur statut vaccinal, après qu'ils aient donné leur accord (eux-mêmes ou leurs répondants) et selon leur niveau de soins**.

La prophylaxie doit être administrée uniquement aux patients sur l'unité qui rencontre les critères d'éclosion majeure d'influenza et non chez tous les patients de l'installation.

La prophylaxie n'est pas recommandée aux travailleurs de la santé, sauf dans des circonstances exceptionnelles.

3.3.2 Contacts étroits en dehors d'un contexte d'éclosion majeure

Une prophylaxie individuelle peut être considérée chez certains patients/personnes hébergées ayant eu un contact étroit avec un cas confirmé d'influenza, mais qui sont jugés plus à risque (patients immunosupprimés, patients âgés non vaccinés avec plusieurs comorbidités, etc.), selon le jugement clinique du médecin traitant.

3.3.3 Durée de la prophylaxie

Une prophylaxie d'unité doit être administrée pour toute la durée de l'éclosion majeure d'influenza, soit jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes du dernier cas d'influenza sur l'unité. Si un patient provient d'une unité en éclosion majeure d'influenza et est transféré dans une unité qui n'est pas en éclosion ou a congé de l'hôpital, la prophylaxie est poursuivie pendant 3 jours (durée de la période d'incubation). Le service de PCI déterminera la durée nécessaire.

Lorsque la prophylaxie est donnée à un contact étroit en dehors d'une éclosion majeure, la prophylaxie antivirale doit être donnée jusqu'à 3 jours après le dernier contact étroit avec un patient contagieux.

3.3.4 Surveillance des patients sous prophylaxie antivirale

Il est important de poursuivre la surveillance des symptômes des patients sous prophylaxie antivirale. Si un patient développe des symptômes d'influenza, il faut augmenter la dose de l'agent antiviral jusqu'à la posologie recommandée pour le traitement et faire un test diagnostique pour le virus de l'influenza (et les autres investigations requises, après évaluation médicale).

- Si le test d'influenza est positif, poursuivre le traitement de l'infection pour la durée appropriée.
- Si le test d'influenza est négatif, la dose de l'agent antiviral doit être réajustée à la baisse et la prophylaxie poursuivie pour les durées mentionnées ci-haut.

3.4 Agents anti-viraux

ENTITÉ CLINIQUE	CHOIX	TRAITEMENTS	COMMENTAIRES	
Traitement d'influenza	Adulte	1 ^{er} CHOIX	Osetamivir* 75 mg PO BID	Bénéfices surpassent les risques chez la femme enceinte
		2 ^e CHOIX	Zanamivir 2 inhalations (10 mg) BID	Zanamivir est contre-indiqué chez les patients avec asthme ou MPOC car risque de bronchospasmes
	Pédiatrie	1 ^{er} CHOIX	Moins de 12 mois : Osetamivir* 3 mg/kg/dose PO BID ≤15 kg (≥1 an): Osetamivir* 30 mg PO BID 15.1-23 kg: Osetamivir* 45 mg PO BID 23.1-40 kg : Osetamivir* 60 mg PO BID ≥ 40.1 kg : Osetamivir* 75mg po BID	Chez les moins d'un an, l'usage de l'oseltamivir est controversé. Il est préférable d'en discuter avec un spécialiste avant d'envisager un traitement.
		2 ^e CHOIX	≥ 7 ans : Zanamivir, 2 inhalations (10 mg) BID	
	Insuffisance rénale	Pour les ajustements de dose en insuffisance rénale pour les adultes et la population pédiatrique, se référer au document produit par le comité d'antibiogouvernance https://www.santeestrie.qc.ca/professionnels/ressources-pour-les-professionnels/antibiogouvernance/outils-cliniques		
	La durée de traitement de l'influenza est de 5 jours, sauf pour les patients immunosupprimés et ceux hospitalisés pour pneumonie ou ARDS, qui pourraient bénéficier d'une durée de traitement prolongée (7 jours).			
Les deux molécules sont considérées efficaces pour l'Influenza A et B.				
Prophylaxie de l'influenza	Adulte	1 ^{er} CHOIX	Osetamivir* 75 mg PO DIE	Bénéfices surpassent les risques chez la femme enceinte
		2 ^e CHOIX	Zanamivir, 2 inhalations (10 mg) DIE	Zanamivir est contre-indiqué chez les patients avec asthme ou MPOC car risque de bronchospasmes
	Pédiatrie	1 ^{er} CHOIX	≤15 kg (≥1 an): Osetamivir* 30 mg PO DIE 15.1-23 kg: Osetamivir* 45 mg PO DIE 23.1-40 kg : Osetamivir* 60 mg PO DIE ≥ 40.1 kg : Osetamivir* 75mg po DIE	L'usage de l'oseltamivir en prophylaxie n'est pas recommandé chez les moins d'un an
		2 ^e CHOIX	≥ 7 ans : Zanamivir, 2 inhalations (10 mg) DIE	
	Insuffisance rénale	Pour les ajustements de dose en insuffisance rénale pour les adultes et la population pédiatrique, se référer au document produit par le comité d'antibiogouvernance https://www.santeestrie.qc.ca/professionnels/ressources-pour-les-professionnels/antibiogouvernance/outils-cliniques		
	La prophylaxie devrait être administrée pour la durée suivante : <ul style="list-style-type: none"> • Pour la durée de l'éclosion majeure d'influenza sur l'unité (soit 10 jours après le début des symptômes du dernier cas positif de l'unité) • Jusqu'à 3 jours post-départ de l'unité en éclosion (ex. transfert d'unité, congé à la maison) • Si prophylaxie donnée hors contexte d'éclosion majeure, donner jusqu'à 3 jours après le dernier contact étroit avec un patient contagieux 			

* Nécessite un ajustement en IR

3.5 Surinfection bactérienne

Éléments importants :

- Une surinfection bactérienne ne survient que chez 11 à 35% des patients, ce qui ne justifie **pas** un traitement antibiotique empirique d'emblée chez tous les patients traités pour l'influenza.
- Les surinfections surviennent souvent plusieurs jours (5-10 jours) après le début des symptômes viraux. Le médecin traitant doit être sélectif dans la prescription antimicrobienne.
- Le *Streptococcus pneumoniae* est un pathogène à couvrir prioritairement en traitement empirique, de même que le *Staphylococcus aureus* qui est surreprésenté chez ces patients.
- Les bactéries atypiques ne représentant qu'une faible proportion des surinfections bactériennes. Ces pathogènes n'ont pas à être couverts d'emblée.

Pathogène	Prévalence lors de surinfections bactériennes
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35%
<i>Staphylococcus aureus</i>	28%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6%
<i>Haemophilus influenzae</i>	4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2%
Autres	15%

¹Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403. doi:10.1111/irv.12398

La surinfection bactérienne pourrait être suspectée :

- Chez les patients qui ne présentent pas d'amélioration après 3 à 5 jours de traitement avec oseltamivir ou zanamivir;
- Chez les patients qui présentent une détérioration suite à une amélioration initiale;
- Chez les patients qui présentent initialement une influenza sévère (pneumonie extensive, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre).

Des cultures bactériennes respiratoires devraient être effectuées chez ces patients ou personnes hébergées, selon le niveau de soins.

Traitement de la surinfection bactérienne associée à l'influenza

ENTITÉ CLINIQUE	CHOIX	TRAITEMENTS	COMMENTAIRES
Traitement oral de la surinfection bactérienne communautaire	1 ^{er} CHOIX	Amoxicilline - acide clavulanique* (Clavulin™) 875/125 mg 1 co PO BID	
	2 ^e CHOIX	Doxycycline 100 mg 1 co PO BID	Alternative lors d'allergie aux bêta lactamines
	3 ^e CHOIX	Cefprozil* (Cefzil™) 500 mg PO BID	Alternative lors d'allergie peu sévère aux pénicillines
Traitement IV de la surinfection bactérienne communautaire nécessitant une hospitalisation	1 ^{er} CHOIX	Ceftriaxone 2 g IV DIE	Alternative lors d'allergie peu sévère aux pénicillines
	2 ^e CHOIX	Amoxicilline-acide-clavulanique* (Clavulin™) 2 g IV q8 h	
Traitement de la surinfection bactérienne nosocomiale (patient hospitalisé depuis 72 h ou hospitalisation antérieure dans les 90 derniers jours)	1 ^{er} CHOIX	Pipéracilline – tazobactam* 4.5 g IV q6 h	
	2 ^E CHOIX	Méropénem* 1 g IV q8 h	Alternative lors d'allergie peu sévère aux bêta lactamines
En ajout si suspicion de SARM	1 ^{er} CHOIX	Vancomycine IV* Dose de charge de 20-25 mg/kg x 1 suivi de 15 mg/kg q12 h	Doses calculées à partir du poids réel pour un maximum de 3000 mg par dose
	2 ^e CHOIX	Linézolide* 600 mg IV/PO BID Privilégier la voie orale si disponible	Vérification des interactions médicamenteuses (en particulier avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine)
	Dans la plupart des cas, la durée totale du traitement est de 5 jours, si le patient a atteint une stabilité clinique. Une pneumonie confirmée à SARM ou <i>P. aeruginosa</i> devrait recevoir de 7 à 10 jours.		

* Nécessite un ajustement en IR

Chez les patients qui présentent initialement une influenza sévère (pneumonie extensive, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre), un traitement antibiotique à plus large spectre pourrait être utilisé en traitement empirique initial.

3.6 Vaccination

Il est adéquat de vacciner pour l'influenza les patients non-vaccinés qui le veulent avec n'importe quel vaccin *recombinant ou inactivé*, même s'ils sont sous antiviraux pour le traitement ou la prophylaxie de l'influenza. La vaccination peut aussi être donnée chez les patients qui présentent des symptômes respiratoires mineurs à modérés, avec ou sans fièvre. Elle devrait cependant être retardée chez les patients qui présentent des symptômes respiratoires modérés à sévères.

Se référer au protocole d'immunisation du Québec pour les indications de vaccination et les vaccins disponibles, qui peuvent varier annuellement.

<https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/inf-injectable-vaccin-injectable-contre-l-influenza/>

Les vaccins *vivants atténués* pour l'influenza ne sont pas recommandés durant le traitement avec un antiviral. Si l'oseltamivir ou le zanamivir est administré 2 jours avant jusqu'à 14 jours après l'administration d'un vaccin vivant atténué contre l'influenza, il est recommandé de revacciner le patient.

4. Suivi

Suivre l'évolution des symptômes des patients (pas d'amélioration ou détérioration après une amélioration initiale) pour dépister les patients chez qui on suspecte une influenza résistante ou une surinfection bactérienne.

5. Principales références

Yekei TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):895-902. doi:10.1093/cid/ciy874

Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022-23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(1):1-28. Published 2022 Aug 26. doi:10.15585/mmwr.rr7101a1

Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires dans les milieux de soins : définition des termes. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3255-prevention-contrôle-virus-respiratoires-milieux-soins-definition-termes.pdf>. INSPQ 2022

Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires dans les milieux de soins : analyses de laboratoire. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3256-prevention-contrôle-virus-respiratoires-milieux-soins-analyses-laboratoire.pdf>. INSPQ 2022

Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires dans les milieux de soins : situation d'écllosion. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3258-prevention-contrôle-virus-respiratoires-milieux-soins-situation-eclosion.pdf>. INSPQ 2022.

Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. CDC 2022

Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2022-2023. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2022-2023/naci-2022-2023-statement.pdf>. National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2022

Protocole d'immunisation du Québec - Inf injectable : vaccin injectable contre l'influenza. <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/inf-injectable-vaccin-injectable-contre-l-influenza/>. MSSS 2022

Product Monograph Tamiflu. <https://www.hss.gov.nt.ca/professionals/sites/professionals/files/resources/tamiflu-product-monograph.pdf>. Hoffmann-La Roche Limited.

Park JE, Ryu Y. Transmissibility and severity of influenza virus by subtype. *Infect Genet Evol*. 2018;65:288-292. doi:10.1016/j.meegid.2018.08.007

Traitement et prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la covid-19. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/Guide_Influenza_enfant_adulte_web_FR_01.pdf. INESSS 2022

Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403. doi:10.1111/irv.12398

