



**World Health
Organization**

**Organisation
mondiale de la Santé**

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

30 OCTOBER 2009, 84th YEAR/30 OCTOBRE 2009, 84^e ANNÉE No. 44,
2009, 84, 453-468 <http://www.who.int/wer>

Contents

- 453 Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, October 2009
- 459 Meeting of the International Task Force for Disease Eradication, June 2009
- 466 Monthly report on dracunculiasis cases, January-August 2009
- 468 WHO web sites on infectious diseases

Sommaire

- 453 Virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistant à l'oseltamivir, octobre 2009
- 459 Réunion du Groupe spécial international pour l'éradication des maladies, juin 2009
- 466 Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier-août 2009
- 468 Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Oseltamivir-resistant pandemic (M N1) 2009 influenza virus, October 2009

The earliest isolates of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus were shown to be sensitive to the influenza virus neuraminidase inhibitors oseltamivir and zanamivir but resistant to the M2 inhibitors amantadine and rimantadine.¹ WHO and other organizations have developed guidelines for the use of antiviral drugs in the clinical management of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus infections on the basis of these data.^{2,3}

Since the initial characterization of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in March 2009, laboratories worldwide have been monitoring its susceptibility to neuraminidase inhibitors. The purpose of this article is to summarize current knowledge on oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses and to highlight actions and recommendations that can minimize the emergence and transmission of resistant viruses. The information contained in this report is derived from published case reports, notifications to WHO under the *International Health Regulations (2005)*, and analyses by WHO's collaborating centres and other laboratories. This information is subject to change as case investigations and epidemiological investigations are completed.

Description of cases of oseltamivir resistance

WHO received the first report of an oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009

Virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistant à l'oseltamivir, octobre 2009

Les premiers isolements de virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 étaient sensibles à l'oseltamivir et au zanamivir, des inhibiteurs de la neuraminidase, mais résistants à l'amantadine et à la rimantadine, des inhibiteurs M2.¹ L'OMS et d'autres organismes ont donc élaboré des lignes directrices relatives à l'utilisation des antiviraux dans la prise en charge clinique des infections par ce virus sur la base de ces données.^{2,3}

Depuis la caractérisation initiale de ce virus en mars 2009, les laboratoires du monde entier ont surveillé sa sensibilité aux inhibiteurs de la neuraminidase. Le but de cet article est de résumer ce que l'on sait actuellement des virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistants à l'oseltamivir et d'attirer l'attention sur les mesures et les recommandations qui permettent d'en réduire au minimum l'émergence et la transmission. Les données figurant dans le présent rapport sont tirées d'observations, de notifications faites à l'OMS en vertu du *Règlement sanitaire international (2005)*, et d'analyses effectuées par les centres collaborateurs de l'OMS et d'autres laboratoires. Elles sont susceptibles d'évoluer au fur et à mesure de la réalisation d'études de cas et d'enquêtes épidémiologiques.

Description des cas de résistance à l'oseltamivir

L'OMS a reçu le premier rapport faisant état d'un virus de la grippe pandémique (H1N1)

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**
**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.-

10.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58:433-435 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a6.htm>, accessed October 2009).

² WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html, accessed October 2009).

³ Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta, GA, 2009 (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>, accessed October 2009).

¹ Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58:433-435 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a6.htm>, consulté en octobre 2009).

² WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html, consulté en octobre 2009).

³ Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta, GA, 2009 (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>, consulté en octobre 2009).

virus in July 2009. As of 22 October 2009, a total of 39 cases had been described, 7 of which are still under investigation.

In général, cases of oseltamivir résistance have been geographically dispersed, sporadic and not linked to one another. Extensive susceptibility testing of clinical samples and virus isolates suggests that such viruses are not circulating at a community level (*Table 1*).

The 32 isolates for which information is available share several features:

- ail have a mutation in the neuraminidase gene resulting in an amino acid change from histidine to tyrosine at amino acid 275 (referred to as H275Y). Where enzyme-inhibition assays have been undertaken, the viruses have been shown to be resistant to oseltamivir, but they remain sensitive to zanamivir;
- none of these viruses has arisen as a result of reassortment between the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus and any other influenza virus, including the seasonal H1N1 strain;
- there has been no evidence of transmission of these viruses beyond the immediate setting in which they were discovered;
- except for cases arising in severely immunosuppressed patients and 2 children who developed pneumonia (discussed below), all the patients with oseltamivir-resistant virus infection had typical influenza-like illness and all have recovered without complication.

Of these 32 reported cases of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, 16 were associated with the treatment of influenza, including in 7 immunosuppressed patients; 13 with chemoprophylaxis (usually following known exposure to another infected person); and 3 had no history of oseltamivir treatment or prophylaxis.

2009 résistant à l'oseltamivir en juillet 2009. Au 22 octobre 2009, 39 cas de résistance ont été décrits au total, dont 7 sont encore à l'étude.

En général, les cas de résistance à l'oseltamivir ont été géographiquement disséminés, sporadiques et sans lien les uns avec les autres. Les tests de sensibilité étendus appliqués aux échantillons cliniques et aux isolements viraux laissent à penser que ces virus ne circulent pas à l'échelon communautaire (*Tableau 1*).

Les 32 isolements pour lesquels on dispose d'informations présentent plusieurs caractéristiques communes:

- ils montrent tous une mutation du gène de la neuraminidase qui se traduit par le remplacement de l'histidine par la tyrosine en position 275 de la chaîne des acides aminés (appelée H275Y). Là où on a effectué des tests d'inhibition enzymatique, les virus se sont avérés résistants à l'oseltamivir mais sont restés sensibles au zanamivir;
- aucun de ces virus n'est apparu par suite d'un réassortiment entre le virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 et un autre virus grippal, notamment celui de la souche saisonnière H1N1;
- rien ne permet de penser qu'il y ait eu transmission de ces virus ailleurs qu'à proximité immédiate de l'endroit où ils ont été découverts;
- à l'exception des cas survenus chez des patients gravement immunodéprimés et chez 2 enfants ayant présenté une pneumonie (évoqués ci-dessous), tous les patients présentant une infection par un virus résistant à l'oseltamivir présentaient un syndrome de type grippal typique et ont guéri sans complication.

Sur ces 32 cas notifiés d'infection par un virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistant à l'oseltamivir, 16 ont été associés au traitement de la grippe, dont 7 chez des sujets immunodéprimés; 13 à une chimioprophylaxie (faisant habituellement suite à une exposition connue à une autre personne infectée); et enfin, 3 n'avaient aucun antécédent de traitement ni de prophylaxie par l'oseltamivir.

Table 1 **Geographical distribution of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses, 22 October 2009**
Tableau 1 **Distribution géographique des virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistants à l'oseltamivir, 22 octobre 2009**

Isolates - Isolements	WHO Région - Régions OMS					
	African - Afrique	Eastern Mediterranean - Méditerranée orientale	European - Europe	Americas - Amérique	South-EastAsia- Asie du Sud Est	Western Pacific - Pacifique occidental
Number of oseltamivir-resistant isolates reported - Nombre d'isolements résistants à l'oseltamivir notifiés				16		19
Number of isolates or clinical specimens tested for antiviral susceptibility ^a - Nombre d'isolements ou d'échantillons cliniques soumis à des épreuves de sensibilité aux antiviraux ^a	71	45	2313	6160	20	3900

Data compiled from information provided by WHO collaborating centres for reference and research on influenza, national influenza centres, and from published reports from national health agencies. - Données compilées d'après les informations fournies par les Centres collaborateurs OMS de référence et de recherche pour la grippe et les centres nationaux de la grippe, ainsi que grâce aux rapports publiés par les organismes de santé nationaux.

Immunosuppressed patients

Seven cases of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus were associated with treatment of immunosuppressed patients. Of these, 4 were in the United States, 2 in the United Kingdom and 1 in Australia.

Reports of 2 of the cases from the United States have been published in detail.⁴ Although both cases were from the same city, the patients were treated in different hospitals and were not epidemiologically linked. Both patients received extended or repeated courses of treatment with oseltamivir; despite this, both continued to shed virus. Virus in samples taken early in the course of the influenza infection was sensitive to oseltamivir, indicating that the resistant viruses emerged during the course of treatment.

The emergence of drug-resistant influenza viruses in severely immunosuppressed or immunocompromised patients undergoing antiviral treatment is not unexpected and has been well documented.⁵ Virus replication can persist in such patients for prolonged periods of time despite antiviral treatment, creating an environment in which drug-resistant viruses can readily be selected. This phenomenon has been observed for all antiviral drugs for influenza, including zanamivir, to which resistant isolates have not arisen under other clinical circumstances.⁶

Chemoprophylaxis

Most of the 13 cases associated with prophylaxis have been isolated events with no epidemiological linkages. Two linked cases have been reported in detail.⁷ Two girls, staying in the same cabin at a summer camp in North Carolina (USA), developed influenza-like illness 3 days apart. The viruses had the H275Y mutation as well as another mutation in the neuraminidase gene (I223V). There are insufficient data to determine whether the resistant virus in these cases arose independently in the 2 individuals, was transmitted from a common source or passed from one girl to the other.

Of the 11 remaining cases associated with oseltamivir prophylaxis, 5 were isolated in Japan, 2 from the United States and 1 each from Canada, China and the Special Administrative Region (SAR) of Hong Kong, and Denmark.

Sujets immunodéprimés

Sept cas d'infection par le virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistant à l'oseltamivir ont été associés au traitement de patients immunodéprimés. Parmi eux, 4 se trouvaient aux États-Unis, 2 au Royaume-Uni et 1 en Australie.

Les rapports concernant 2 des cas des États-Unis ont été publiés dans le détail.⁴ Bien que ces 2 cas soient survenus dans la même ville, les patients ont été traités dans des hôpitaux différents et n'avaient pas de lien épidémiologique. Ces 2 patients ont reçu des cures étendues ou répétées d'oseltamivir; malgré cela, ils ont continué à excréter le virus. Le virus présent dans les échantillons au début de la maladie était sensible à l'oseltamivir, ce qui indique que les virus résistants sont apparus au cours du traitement.

L'émergence de virus grippaux pharmacorésistants chez des sujets gravement immunodéprimés soumis à un traitement antiviral n'est pas surprenante et a été bien documentée.⁵ Chez ces patients, la réplication virale peut persister longtemps malgré le traitement antiviral, créant ainsi un environnement dans lequel les virus pharmacorésistants peuvent être facilement sélectionnés. Ce phénomène a été observé pour la grippe avec tous les antiviraux, y compris le zanamivir, contre lequel aucun isolement résistant n'est apparu dans d'autres contextes cliniques.⁶

Chimioprophylaxie

La plupart des 13 cas associés à la prophylaxie ont été des événements isolés sans aucun lien épidémiologique. Deux cas reliés ont fait l'objet de rapports détaillés.⁷ Deux filles partageant la même chambre dans un camp d'été en Caroline du Nord (États-Unis) ont présenté un syndrome de type grippal à 3 jours d'intervalle. Les virus présentaient la mutation H275Y, ainsi qu'une autre mutation du gène de la neuraminidase (I223V). On ne dispose pas de suffisamment de données pour déterminer si le virus résistant est apparu indépendamment chez les 2 filles, a été transmis à partir d'une source commune ou d'une fille à l'autre.

Sur les 11 cas restant associés à la prophylaxie par l'oseltamivir, 5 ont été isolés au Japon, 2 aux États-Unis et 1 dans chacun des pays suivants: Canada, Chine, Danemark et Hong Kong (région administrative spéciale de Chine).

⁴ Oseltamivir-resistant novel influenza A(H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009, 58:893-896 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0814a1.htm>, accessed October 2009).

⁵ Hayden FG. Antiviral resistance in influenza viruses: clinical and epidemiological aspects. In: Mayers DL, éd. *Antimicrobial drug resistance*. New York, Humana Press, 2009:1011-1034.

⁶ Gubareva LV et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178:1257-1262.

⁷ Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis - North Carolina, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009, 58:969-972 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5835a1.htm>, accessed October 2009).

⁴ Oseltamivir-resistant novel influenza A(H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58:893-896 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0814a1.htm>, consulté en octobre 2009).

⁵ Hayden FG. Antiviral resistance in influenza viruses: clinical and epidemiological aspects. In: Mayers DL, éd. *Antimicrobial drug resistance*. New York, Humana Press, 2009:1011-1034.

⁶ Gubareva LV et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178:1257-1262.

⁷ Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis - North Carolina, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58:969-972 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5835a1.htm>, consulté en octobre 2009).

The association of oseltamivir-resistant influenza viruses with chemoprophylaxis has not been documented previously and, although these cases are few in number, this is a concern. In 2 clinical studies of oseltamivir's effectiveness in preventing influenza among household contacts, no oseltamivir-resistant variants were detected.^{8,9} The number of cases of influenza infection occurring during prophylaxis in these studies was 33⁸ and 11.⁹

There are 2 possible mechanisms for emergence and detection of resistance during prophylaxis. First, a resistant virus may be transmitted from a prior contact, especially if that contact was being treated with oseltamivir. This phenomenon has been well documented for the M2 inhibitor rimantadine, where the emergence of a drug-resistant virus in treated index cases and its subsequent onward transmission contributed to the failure of prophylaxis in contacts.¹⁰ However, such a scenario does not account for all 13 cases associated with post-exposure prophylaxis. In 1 case, the prior contact had been treated with zanamivir, not oseltamivir, while in some of the other cases there is no recorded use of oseltamivir in the presumed prior contacts. In contrast to the situation described for rimantadine,¹⁰ treating index cases with oseltamivir did not result in the emergence or transmission of oseltamivir-resistant virus during household studies.⁹

The second possible mechanism is for the mutated virus to originate during low-level replication in the individual taking oseltamivir prophylaxis (either prior to, or during use of, the antiviral). The lower frequency of administration of oseltamivir for prophylaxis (once per day versus twice daily for treatment) may be a contributing factor, as has been suggested previously.⁵

In all cases where samples have been available from the prior contact case (n=6), they have been shown to comprise oseltamivir-sensitive virus, indicating that the resistant virus has likely arisen within the case cluster.

In all of these prophylaxis-associated cases, the illness was typical influenza that resolved without complication. Some patients received no further treatment, while others started a new treatment course of oseltamivir. Two were treated with zanamivir.

Treatment

Of the 32 cases, 9 emerged during oseltamivir treatment in immunocompetent patients, 3 of whom were in Japan, 3 in Viet Nam¹¹ and 1 each in Canada and Sin-

L'association de virus grippaux résistants à l'oseltamivir avec la chimioprophylaxie n'a pas été documentée auparavant et, bien que ces cas soient peu nombreux, ils sont un sujet de préoccupation. Dans 2 études cliniques portant sur l'efficacité de l'oseltamivir pour prévenir la grippe chez les contacts des malades, aucun variant résistant à l'oseltamivir n'a été détecté.^{8,9} Dans ces études, le nombre de cas de grippe survenant au cours du traitement prophylactique a été de 33⁸ et de 11.⁹

Au cours d'un traitement prophylactique, il existe 2 mécanismes possibles d'émergence et de détection d'une résistance. Tout d'abord, un virus résistant peut avoir été transmis à partir d'un contact antérieur, surtout si ce contact était traité par l'oseltamivir. Ce phénomène a été bien documenté pour la rimantadine, un inhibiteur M2, pour laquelle l'émergence d'un virus pharmacorésistant chez des cas initiaux traités et sa transmission ultérieure ont joué un rôle dans l'échec de la prophylaxie chez les contacts.¹⁰ Cependant, un tel scénario n'explique pas les 13 cas associés à une prophylaxie après exposition. Dans un cas, le contact antérieur avait été traité par le zanamivir et non pas l'oseltamivir, alors que dans certains des autres cas, il n'y a aucune mention de l'utilisation d'oseltamivir chez les contacts antérieurs présumés. Contrairement à la situation décrite pour la rimantadine,¹⁰ le traitement des cas initiaux par l'oseltamivir n'a pas entraîné l'émergence ni la transmission d'un virus résistant à l'oseltamivir dans les études effectuées dans les ménages.⁹

Le deuxième mécanisme possible est que le virus muté apparaisse au cours de la faible replication virale qui a lieu chez les sujets prenant de l'oseltamivir à titre prophylactique (soit avant, soit pendant la prise de l'antiviral). La fréquence plus faible de l'administration de l'oseltamivir pour la prophylaxie (une fois par jour contre 2 fois par jour pour le traitement) constitue peut-être un des facteurs en jeu comme cela a été évoqué précédemment.⁵

Dans tous les cas où l'on a disposé d'échantillons provenant du contact antérieur (n=6), on a montré qu'ils renfermaient tous des virus sensibles à l'oseltamivir, indiquant par là que le virus résistant est probablement apparu au sein du groupe de cas.

Dans tous ces cas associés à la prophylaxie, la maladie était une grippe typique qui a guéri sans complication. Certains patients n'ont reçu aucun autre traitement, tandis que d'autres ont commencé une nouvelle cure d'oseltamivir. Deux d'entre eux ont été traités par le zanamivir.

Traitement

Neuf des 32 cas recensés sont apparus au cours d'un traitement par l'oseltamivir chez des sujets immunocompétents, dont 3 au Japon, 3 au Viet Nam¹¹ et 1 dans chacun des pays suivants:

⁸ Welliver R et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285:748-754.

⁹ Hayden, FG et al. Management of influenza in households: a prospective randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:440-449.

¹⁰ Hayden FG et al. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *New England Journal of Medicine*, 1989, 321:1696-1702.

¹¹ Van Doorn R. Influenza pandémie (H1N1) 2009 (68): Viet Nam, virus de référence. ProMed mail (Archive number 200910113519 11 October 2009 (available from http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:53103::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAILJD:1000,79587, accessed October 2009).

⁸ Welliver R et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285:748-754.

⁹ Hayden, FG et al. Management of influenza in households: a prospective randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:440-449.

¹⁰ Hayden FG et al. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *New England Journal of Medicine*, 1989, 321:1696-1702.

¹¹ Van Doorn R. Influenza pandémie (H1N1) 2009 (68): Viet Nam, virus de référence. ProMed mail (Numéro d'archive 20091011.3519), disponible sur http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:53103::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1000,79587, consulté en octobre 2009).

gapore. The point of contact in Taipei also reported 1 case. Where data are available, (n=6) the virus present in samples taken before the start of treatment was sensitive to oseltamivir.

In 2 cases, the oseltamivir-resistant viruses were discovered as a result of repeated sampling due to prolonged illness. One patient was being treated for bacterial pneumonia, which responded to antibiotics, and the second had viral pneumonia, which resolved following a second course of oseltamivir.

No association with antiviral use

Three cases of oseltamivir-resistant pandémie (H1N1) 2009 influenza virus were detected in patients who had not taken oseltamivir for treatment or prophylaxis. One case was reported from Japan and 2 from Hong Kong SAR, although there is no epidemiological link between them. The first was in a traveller returning from San Francisco (USA).¹² The source of infection in this case remains unknown. The second was from 1 of 3 contacts of a patient being treated with oseltamivir. Viruses from the other 2 contacts who developed influenza-like illness before and after the index case remained sensitive to oseltamivir.

Implications

Détection and investigation of cases

The risk of résistance is considered higher in patients who have prolonged illness (particularly those with severely compromised or suppressed immune systems) and who have received antiviral treatment for an extended duration and still test positive for the virus. The risk of résistance is also considered higher in people who receive oseltamivir for post-exposure prophylaxis following exposure to another person with influenza and who then develop illness despite taking oseltamivir.

In both of these clinical situations (prolonged influenza illness and chemoprophylaxis failure), health-care staff should have a high level of suspicion that oseltamivir résistance has developed. A laboratory investigation should be undertaken to determine whether resistant virus is present. Clinical specimens or virus isolates for virological investigation should be sent to a specialized laboratory capable of performing antiviral susceptibility testing, such as one of the WHO collaborating centres for influenza¹³ or a national influenza centre.¹⁴ Samples that should be considered for testing include those from patients who have had >5 days of antiviral treatment and still have unresolved or complicated illness, and patients who present with influenza-like illness despite taking antiviral chemoprophylaxis.

Canada et Singapour. Le point focal de Taipei a également signalé 1 cas. Dans ceux pour lesquels on dispose de données (n=6), le virus présent dans les échantillons prélevés avant le début du traitement était sensible à l'oseltamivir.

Dans 2 cas, les virus résistants à l'oseltamivir ont été découverts suite à un nouveau prélèvement d'échantillons effectué en raison de la longueur de la maladie. Un patient était traité pour une pneumonie bactérienne qui a bien répondu aux antibiotiques, et le second présentait une pneumonie virale, qui a guéri après une deuxième cure d'oseltamivir.

Aucune association avec l'utilisation d'antiviraux

Trois cas d'infection par un virus de la grippe pandémie (H1N1) 2009 résistant à l'oseltamivir ont été détectés chez des sujets qui n'avaient pas pris d'oseltamivir à titre thérapeutique ni prophylactique. Un cas a été notifié par le Japon et 2 cas ont été notifiés à Hong Kong (région administrative spéciale de Chine) bien qu'il n'y ait aucun lien épidémiologique entre eux. Le premier concernait un voyageur revenant de San Francisco (États-Unis).¹² La source d'infection reste inconnue dans ce cas. Le deuxième concernait l'un des 3 contacts d'un patient traité par l'oseltamivir. Les virus des 2 autres contacts qui ont présenté un syndrome d'allure grippale avant et après le cas initial sont restés sensibles à l'oseltamivir.

Conséquences

Détection et étude des cas

Le risque de résistance est considéré comme élevé chez les sujets présentant une maladie qui se prolonge (en particulier, chez ceux qui ont des systèmes immunitaires gravement déprimés) et qui ont reçu un traitement antiviral pendant une durée prolongée et chez qui l'on retrouve encore le virus. Le risque de résistance est également considéré comme plus élevé chez les personnes qui reçoivent de l'oseltamivir dans le cadre d'une prophylaxie postexposition après avoir été en contact avec une autre personne ayant la grippe, et qui présentent alors la maladie malgré la prise d'oseltamivir.

Dans ces 2 situations cliniques (grippe prolongée et échec de la chimioprophylaxie), le personnel de soins de santé doit fortement soupçonner qu'une résistance à l'oseltamivir s'est développée. Il convient d'effectuer une recherche au laboratoire afin de déterminer si le virus résistant est présent. Des échantillons cliniques ou des isoléments de virus destinés aux études virologiques doivent être adressés à un laboratoire spécialisé capable d'effectuer les épreuves de sensibilité aux antiviraux, par exemple un des centres collaborateurs de l'OMS pour la grippe¹³ ou un centre national de lutte contre la grippe.¹⁴ Les échantillons qu'il faut envisager de tester sont ceux provenant de patients qui ont reçu un traitement antiviral >5 jours et qui sont toujours malades ou qui présentent des complications, et ceux provenant de patients qui présentent un syndrome d'allure grippale bien qu'ils prennent une chimioprophylaxie antivirale.

¹² LeungTWC et al. Détection of an oseltamivir-resistant pandémie influenza A/H1N1 virus in Hong Kong. *Journal of Clinical Virology*, 2009, 46:298-299.

¹³ For more information, see <http://www.who.int/csr/disease/influenza/collabcentres/en/>

¹⁴ For more information, see <http://www.who.int/csr/disease/influenza/centres/en/>

¹² LeungTWC et al. Détection of an oseltamivir-resistant pandémie influenza A/H1N1 virus in Hong Kong. *Journal of Clinical Virology*, 2009, 46:298-299.

¹³ Pour de plus amples informations, voir <http://www.who.int/csr/disease/influenza/collabcentres/en/>

¹⁴ Pour de plus amples informations, voir <http://www.who.int/csr/disease/influenza/centres/en/>

When a drug-resistant virus is detected, WHO recommends that an epidemiological investigation be undertaken to determine the source of infection and whether onward transmission of the resistant virus has occurred. This investigation should include contact tracing and virological investigation. In addition, community surveillance for oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus strains should be enhanced.

The detection of oseltamivir-resistant viruses to date has been strongly biased by the sampling strategies used for pandemic surveillance. The overwhelming majority of samples are taken on initial clinical presentation; relatively few examples of post-treatment specimens have been collected. More data need to be collected on a case-by-case basis and through prospective studies to better assess the risk of oseltamivir-resistant virus developing during treatment of both severe, prolonged illness and uncomplicated illness in the community.

Clinical case management

In general, WHO does not recommend using antiviral drugs for prophylaxis against pandemic (H1N1) 2009 influenza. For people who have been exposed to an infected person and who are at a higher risk of developing severe or complicated illness, an alternative option is to closely monitor them for symptoms and promptly administer antiviral treatment if symptoms develop. This option has 2 potential benefits. First, it reduces the risk that a suboptimal dose may be used in patients already infected at the time chemoprophylaxis starts (as may have been the case for at least 1 of the patients described here).⁵ Second, it ensures that treatment is administered only when needed.

WHO does not recommend using a particular antiviral in cases in whom the virus is known to be or is highly likely to be resistant to it.² For this reason, zanamivir is the treatment of choice for patients who become ill while on oseltamivir prophylaxis, and it should also be considered for patients who develop prolonged viral illness despite treatment with oseltamivir. Since all of the oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses characterized to date remain sensitive to zanamivir, it remains a therapeutic alternative for all patients with serious illness caused by oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus.

So far, there is no evidence of sustained transmission of these oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 viruses; there is, however, strong suspicion that very limited transmission occurred among close contacts in some of these cases. Where drug-resistant virus is suspected, appropriate infection-control measures should be reinforced to prevent spread.¹⁵

Conclusions

Growing international experience in the treatment of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus infections un-

Lorsque l'on détecte un virus pharmacorésistant, l'OMS recommande d'entreprendre une étude épidémiologique afin de déterminer la source de l'infection et s'il y a eu transmission ultérieure du virus résistant. Cette étude doit comprendre la recherche des contacts et des analyses virologiques. En outre, il convient de renforcer la surveillance des souches de virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistantes à l'oseltamivir dans la communauté.

Jusqu'ici, la détection des virus résistants à l'oseltamivir a été fortement biaisée par les stratégies d'échantillonnage employées pour la surveillance de la pandémie. La grande majorité des échantillons sont prélevés lors du tableau clinique initial; il y a relativement peu d'exemples de spécimens collectés après le traitement. On a besoin de davantage de données recueillies au cas par cas et par le biais d'études prospectives pour mieux évaluer le risque d'apparition d'un virus résistant à l'oseltamivir pendant le traitement aussi bien d'une maladie grave et prolongée que d'une maladie non compliquée dans la communauté.

Prise en charge des cas cliniques

En général, l'OMS ne recommande pas d'utiliser des antiviraux pour la prophylaxie contre la grippe pandémique (H1N1) 2009. Pour les personnes qui ont été exposées à un sujet infecté et qui présentent un risque plus élevé de maladie grave ou compliquée, une autre solution consiste à les suivre de près à la recherche de symptômes et, si ces derniers apparaissent, de leur administrer rapidement un traitement antiviral. Cette solution présente 2 avantages potentiels. Tout d'abord, elle réduit le risque d'utiliser une dose suboptimale chez des sujets déjà infectés au moment où la chimioprophylaxie commence (ce qui peut avoir été le cas pour au moins un des patients décrits ici).⁵ Deuxièmement, elle permet de veiller à ce que le traitement ne soit administré que lorsqu'il est nécessaire.

L'OMS ne recommande pas d'utiliser un antiviral particulier dans les cas où l'on sait que le virus est résistant ou a de fortes chances de l'être.² C'est pourquoi, le zanamivir constitue le traitement de choix pour les patients qui tombent malades alors qu'ils suivent une prophylaxie par l'oseltamivir et qu'il faut également envisager de l'administrer aux sujets qui présentent une maladie virale prolongée malgré un traitement par l'oseltamivir. Comme tous les virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistants à l'oseltamivir caractérisés à ce jour restent sensibles au zanamivir, on dispose donc d'une solution thérapeutique pour tous les patients présentant une maladie grave due à ces virus.

Jusqu'ici, rien ne permet de penser qu'il y a une transmission soutenue de ces virus résistants à l'oseltamivir; on soupçonne toutefois fortement qu'une transmission très limitée se soit produite chez les contacts rapprochés dans certains de ces cas. Lorsqu'on soupçonne la présence d'un virus pharmacorésistant, il faut renforcer les mesures de lutte contre l'infection afin de prévenir sa propagation.¹⁵

Conclusions

L'expérience internationale toujours plus grande que l'on a du traitement des infections par le virus de la grippe pandémique

¹⁵ For more information, see http://www.who.int/csr/resources/publications/Swineln-fluenza_infectioncontrol.pdf

¹⁵ Pour de plus amples informations, voir http://www.who.int/csr/resources/publications/Swineln-fluenza_infectioncontrol.pdf

underscores the importance of early treatment with the antiviral drugs oseltamivir or zanamivir. The experience of clinicians (including those who have treated severe cases of pandemic influenza) and national authorities suggests that prompt administration of these drugs following the onset of symptoms reduces the risk of complications and may also improve the clinical outcome in patients with severe disease.

This underscores the need to protect the effectiveness of these drugs by minimizing the occurrence and impact of drug resistance. WHO expects that these medicines will, and should continue to, be used in accordance with their respective guidelines,¹⁰ but urges clinicians and public health authorities to be alert to the emergence of oseltamivir-resistant viruses that might have an impact on patient care and public health.

The relatively small number of sporadic cases of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus recorded so far merits close monitoring but does not constitute a public health threat at this time. There is no evidence that such viruses are circulating at a community level, nor have they been associated with altered or unexpected severity of disease. There is, however, a need to monitor vigilantly for changes in transmissibility or pathogenicity, which may not be evident on a case-by-case basis. For this reason, WHO urges all clinicians, laboratories and agencies to promptly notify WHO of all cases of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus and to provide the relevant clinical and epidemiological data.

Acknowledgements

WHO thanks the collaborating centres for influenza and other national influenza centres for providing information on oseltamivir-resistant viruses. ■

(H1N1) 2009 met en évidence l'importance d'un traitement précoce par l'oseltamivir ou le zanamivir, des antiviraux. L'expérience des cliniciens (y compris de ceux qui ont traité des cas graves de grippe pandémique) et des autorités nationales laisse à penser que l'administration rapide de ces médicaments suite à l'apparition des symptômes réduit le risque de complications et peut également améliorer l'issue clinique chez les sujets gravement atteints.

Cela souligne la nécessité de protéger l'efficacité de ces médicaments en réduisant au minimum la survenue et les effets d'une pharmacorésistance. L'OMS compte sur le fait que ces médicaments seront et continueront d'être utilisés conformément aux lignes directrices respectives les concernant,¹⁰ mais exhorte les cliniciens et les autorités de santé publique à être attentifs à l'émergence de virus résistants à l'oseltamivir qui pourrait avoir des conséquences sur les soins prodigués aux patients et la santé publique.

Le nombre relativement faible de cas sporadiques d'infection par des virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistants à l'oseltamivir enregistrés jusqu'ici mérite d'être suivi de près, mais ne constitue pas pour l'instant une menace de santé publique. Rien ne permet de penser que ces virus circulent dans la communauté ni qu'ils ont été associés à une gravité différente ou inhabituelle de la maladie. Il est cependant nécessaire de suivre de très près les éventuels changements de transmissibilité ou de pathogénicité, qui ne sont peut être pas évidents au cas par cas. C'est pourquoi, l'OMS exhorte tous les cliniciens, laboratoires et organismes à notifier rapidement à l'OMS tous les cas d'infection par un virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 résistant à l'oseltamivir et de lui fournir toutes les données cliniques et épidémiologiques qui s'y rapportent.

Remerciements

L'OMS remercie les centres collaborateurs pour la grippe et autres centres nationaux de lutte contre la grippe de lui avoir fourni des informations sur les virus résistants à l'oseltamivir. ■