



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# Antiviraux chez l'enfant en pratique de ville : infections herpétiques, varicelle, grippe

*Antiviral use in outpatient pediatrics: Herpes infection, varicella, and influenza*

E. Launay<sup>a</sup>  
 C. Gras Le Guen<sup>a</sup>  
 D. Pinquier<sup>b</sup>  
 M.-A. Dommergues<sup>c</sup>  
 R. Cohen<sup>d</sup>  
 E. Grimprel<sup>e</sup>  
 Groupe de pathologie infectieuse  
 pédiatrique (GPIP) de la Société  
 française de pédiatrie (SFP)<sup>a,b,c,d,e</sup>

<sup>a</sup>Pédiatrie générale et infectiologie pédiatrique, hôpital Femme-Enfant-Adolescent, CHU de Nantes, 7, quai Moncoussu, 44000 Nantes, France

<sup>b</sup>Pavillon Mère et Enfant, pédiatrie néonatale et réanimation, CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France

<sup>c</sup>Service de pédiatrie, CH de Versailles, 177, rue de Versailles, 78157 Le Chesnay, France

<sup>d</sup>Service de néonatalogie, unité court séjour, petits nourrissons, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

<sup>e</sup>Service de pédiatrie, hôpital Armand-Trousseau, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 26, avenue du Dr Arnold-Netter, 75012 Paris, France

## RÉSUMÉ

Les infections liées à l'herpès virus humain (HSV), au virus de la varicelle et du zona (VZV) et au virus de la grippe (Influenza A et B) sont très fréquentes en pédiatrie et sont le plus souvent bénignes avec une guérison spontanée. L'utilisation des antiviraux antigrippaux (inhibiteurs de neuraminidase) a été étudiée dans de larges essais randomisés et fait l'objet de recommandations nationales et internationales. Celle des anti-HSV et anti-VZV n'a pas fait l'objet d'études de la même ampleur et de ce fait, leur prescription est plus discutée avec des bénéfices moins bien définis et variables (à l'exception des infections néonatales et/ou neuro-méningées). L'objectif de cette mise au point est donc de proposer une synthèse des données disponibles dans la littérature concernant les indications des antiviraux en pratique de ville pour les infections liées à l'HSV (gingivostomatite, herpès récurrent, faux panaris herpétique), au VZV (varicelle, zona) et à la grippe.

© 2020 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## SUMMARY

Human herpes virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), and the flu (influenza A and B) are very common in pediatrics and most often cause mild disease with spontaneous recovery. The use of influenza antivirals (neuraminidase inhibitors) has been studied in large randomized trials and is the focus of national and international recommendations. The use of anti-HSV and VZV compounds has not been the subject of large studies and is often more controversial (except for neonatal infection and/or meningoencephalitis). The objective of this review is therefore to offer an overview of the available data in the literature on the indications for antivirals for HSV-related infections (gingivostomatitis, recurrent herpes, herpetic whitlow), VZV (chickenpox, herpes zoster), and influenza in a pediatric outpatient setting.

© 2020 Société Française de Pédiatrie (SFP). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## MOTS CLÉS

Herpès  
 Varicelle  
 Zona  
 Aciclovir  
 Grippe  
 Oseltamivir

## KEYWORDS

Herpes simplex virus  
 Varicella-zoster  
 Acyclovir  
 Influenza  
 Oseltamivir

## Auteur correspondant :

E. Launay,  
 pédiatrie générale et infectiologie  
 pédiatrique, hôpital Femme-  
 Enfant-Adolescent, CHU de  
 Nantes, 7, quai Moncoussu, 44000  
 Nantes, France.  
 Adresse e-mail :  
 elise.launay@chu-nantes.fr

## INTRODUCTION

Les infections liées à l'herpès virus humain (HSV), au virus de la varicelle et du zona (VZV) et aux virus *Influenza A* et B (Grippe) sont très fréquentes en pédiatrie et sont le plus souvent bénignes avec un taux de guérison spontanée élevé. Si l'utilisation des antiviraux antigrippaux est relativement bien définie avec des recommandations nationales et internationales, celle des anti-HSV et VZV en milieu communautaire est plus incertaine. L'objectif de cette mise au point est de proposer une synthèse pratique de la littérature concernant les indications des antiviraux en pratique de ville pour les infections liées à l'HSV (gingivostomatite, herpès récurrent, faux panaris herpétique), au VZV (varicelle, zona) et à la grippe. Certaines indications proposées sont non consensuelles et parfois hors autorisation de mise sur le marché (AMM) bien qu'étayées par des données pharmacocinétiques ou des données d'utilisation provenant d'autres pays. Dans certaines situations où le bénéfice du traitement est minime et/ou avec un faible niveau de preuve, il est important d'impliquer la famille et éventuellement l'enfant dans la décision en leur exposant les bénéfices attendus et les contraintes du traitement.

Les infections à HSV et VZV survenant chez les sujets immunodéprimés et les infections neuro-méningées doivent être traitées à l'hôpital par voie intraveineuse (IV) et ne seront donc pas abordées ici, de même que les situations d'infections et de contagés néonataux (avant 28 jours de vie) qui font l'objet de prises en charge spécifiques. La question de la prophylaxie orale par (val)aciclovir chez les enfants immunodéprimés après un contage varicelle ne sera pas abordée non plus car elle requiert l'avis du pédiatre référent (discussion immunoglobulines spécifiques et/ou (val)aciclovir). L'herpès génital survenant de façon exceptionnelle chez l'enfant (auto-inoculation ou agression sexuelle) ne sera pas abordé. Néanmoins, sa survenue chez l'adolescent justifie un bilan d'extension à la recherche d'autres IST et les indications de traitement sont celles de l'adulte. La kératite herpétique doit bénéficier d'une prise en charge spécialisée en ophtalmologie et n'est pas abordée ici.

## INFECTIONS À HSV ET VZV

### Rappels virologiques, épidémiologiques et physiopathologiques

Les virus HSV1, HSV2 et VZV sont des *Herpesvirus* de la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*. Ce sont des virus à ADN double brin avec une enveloppe qui leur confère une fragilité dans l'environnement. Le réservoir est strictement humain pour ces 3 virus [1]. La prévalence des infections liées à HSV et VZV est très importante. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 20 à 30 % des enfants de moins de 5 ans et 70 % des personnes de moins de 50 ans sont infectées par l'HSV (1 ou 2) et santé publique France estime à 90 % le taux des enfants de moins de 10 ans immunisés contre le VZV.

### Herpès

Les HSV se transmettent par contact direct sur une muqueuse ou une peau lésée à partir de lésions et/ou de sécrétions

issues de zones cutanées ou muqueuses infectées. Classiquement, l'HSV1 est associé aux lésions oro-labiales et l'HSV2 aux lésions génitales. En pédiatrie, la transmission se fait donc essentiellement lors de l'accouchement (infections néonatales) ou par transmission horizontale par la salive ou le contact avec des lésions. Après une réplication au site d'inoculation contrôlée par le système immunitaire inné, le virus (ou plus probablement sa capsid) migre via les neurones jusqu'au ganglion sensitif satellite où il se multiplie puis migre en chemin inverse, du ganglion vers l'épithélium par voie neuronale. Il est alors responsable des lésions de l'épithélium cutané ou muqueux expliquant les signes cliniques (vésicules, ulcérations) de la primo-infection lorsqu'elle est symptomatique. Après la primo-infection, le virus reste à l'état latent toute la vie dans les ganglions sensitifs (ganglion trigéminal). Cette localisation constitue la véritable « base arrière » de l'infection qui peut se réactiver de façon symptomatique ou asymptomatique à l'occasion de situations aussi variées que sont le stress, les influences hormonales, l'exposition solaire, les infections intercurrentes ou une baisse de l'immunité. En pédiatrie, la primo-infection peut être asymptomatique ou bruyante avec une gingivostomatite (plus rarement une kératoconjonctivite). La réactivation prend le plus souvent la forme de lésions péri-orales (boutons de fièvre) [1,2].

### VZV

Le VZV se transmet principalement par voie aérienne ou par contact direct avec une lésion. La première étape de l'infection est celle de l'inoculation via l'épithélium respiratoire (ou plus rarement de l'épithélium cutanéomuqueux) d'où le virus gagne les lymphocytes T du tissu amygdalien (ou du ganglion satellite le plus proche). Une première virémie a lieu aux alentours du 5<sup>e</sup> jour après l'inoculation. Le virus gagne alors la peau où il est dans un premier temps contrôlé par l'immunité innée durant 10 à 21 jours après l'inoculation, période correspondant à la phase d'incubation. Une fois cette réponse immunitaire innée surpassée, le virus se multiplie provoquant ainsi une seconde virémie (vers j10-j14), avec apparition d'une hyperthermie et quelques jours plus tard de lésions cytolitiques donnant les vésicules caractéristiques de la primo-infection liée au VZV : la varicelle. C'est à la fin de cette seconde virémie (2 à 4 jours avant l'éruption), que les virions regagnent l'épithélium respiratoire marquant ainsi le début de la contagiosité. Durant cette primo-infection, le virus gagne par voie hémato-gène ou neuronale rétrograde les ganglions rachidiens ou crâniens d'où il pourra se réactiver des années plus tard. La réactivation est responsable de lésions vésiculeuses le long d'un nerf sensoriel sur un territoire de dermatome : le zona. Le zona est beaucoup moins contagieux que la varicelle car la contagion se fait uniquement via les vésicules et non par voie aérienne [1,3,4].

La varicelle de l'enfant immunocompétent est d'évolution spontanément favorable dans la grande majorité des cas. Il existe cependant des situations où la varicelle est souvent plus sévère en dehors de tout contexte d'immunodépression. Ainsi, en France, les enfants de moins de 1 an représentent la tranche d'âge à plus forte incidence d'hospitalisation (rapporté aux nombres d'enfants et aux nombres de cas) principalement du fait de surinfection cutanée [5-7]. Une protection transitoire est cependant apportée par les anticorps maternels transmis pendant les 3 premiers mois chez les enfants nés de mères immunisées par la maladie naturelle ou par une vaccination

complète (2 doses) [8]. Les grands enfants et adolescents (plus de 10 ou 15 ans selon les études) représentent également un groupe plus susceptible d'être hospitalisé pour varicelle (forme plus sévère de la varicelle, complications respiratoires) [9]. Les cas secondaires dans les fratries présentent également des formes plus sévères avec une fièvre souvent plus élevée, un nombre de lésions plus important [10] et un risque majoré d'hospitalisation [6]. Les enfants souffrant de maladies dermatologiques comme l'eczéma peuvent également faire des formes plus compliquées [11].

### Antiviraux anti-HSV et VZV : aciclovir et valaciclovir

Le chef de file des antiviraux actifs contre l'HSV et le VZV est l'aciclovir. L'aciclovir inhibe la synthèse de l'ADN viral après 3 étapes de phosphorylation. La première phosphorylation se fait sous l'action d'une thymidine kinase virale expliquant une action sélective sur les cellules infectées. Les 2 autres phosphorylations sont assurées par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate inhibe alors la synthèse d'ADN par compétition avec l'ADN kinase. L'aciclovir est 10 fois plus actif contre l'HSV que contre le VZV expliquant le recours à des posologies plus élevées pour ce dernier [1,12,13].

Le mode de résistance le plus fréquent de l'HSV et du VZV à l'aciclovir est la mutation dans le gène de la thymidine kinase virale aboutissant à une absence de synthèse de l'enzyme ou une altération de sa fonction. Cependant, cette mutation a un coût en termes d'efficacité de la réplication virale ; et la résistance des HSV et VZV à l'aciclovir est très rare en dehors du contexte d'un traitement prolongé chez les patients immunosupprimés [1].

L'aciclovir s'administre par voie locale (crème), orale (suspension buvable et comprimés) et intraveineuse (indication hospitalière). L'aciclovir est très peu absorbé par voie orale (15 à 30 %) et sa demi-vie est de 2 à 3 h (jusqu'à 5 h chez le nouveau-né). La tolérance de l'aciclovir oral est habituellement excellente ; les effets secondaires sont rares et peuvent consister en des troubles digestifs, un rash ou des céphalées. Des effets neurologiques ont été rarement décrits, essentiellement avec la forme IV et dans des contextes d'insuffisance rénale [1].

L'aciclovir oral (suspension buvable ou comprimé à partir de 6 ans) a une AMM en pédiatrie pour le traitement des infections cutanéomuqueuses sévères ou ophtalmiques à HSV ou la prévention des récurrences si elles sont fréquentes. L'aciclovir oral n'a pas d'AMM pour la varicelle.

Le valaciclovir est la prodrogue de l'aciclovir disponible uniquement en comprimés pour la voie orale en France. Le valaciclovir est totalement transformé en aciclovir par un premier passage intestinal et hépatique. L'absorption orale est de l'ordre de 50 % et donc meilleure que celle de l'aciclovir [12,13]. Le valaciclovir a une AMM à partir de 12 ans pour le traitement des infections herpétiques cutanéomuqueuses ou du zona. Il est possible de l'utiliser avec des posologies adaptées lorsque l'enfant est capable d'avaler des comprimés.

### Indications de l'aciclovir oral et du valaciclovir en pratique de ville

#### Gingivostomatite herpétique

La gingivostomatite herpétique (Fig. 1A et B) est la forme la plus fréquente de primo-infection herpétique symptomatique (25 à 30 % des enfants infectés) bien que la majorité des primo-infections soit asymptomatique. Elle survient le plus souvent avant l'âge de 6 ans et est liée à l'HSV1 dans 90 % des cas. La sévérité et le retentissement clinique sont variables, de la présence de quelques vésicules endobuccales (qui s'ulcèrent rapidement) à l'atteinte diffuse et très douloureuse de la muqueuse buccale, des gencives, de la langue, du palais muqueux et du pharynx postérieur empêchant l'alimentation et l'hydratation. Les lésions buccales peuvent être précédées et accompagnées de fièvre. Les lésions cicatrisent habituellement en 5 à 7 jours mais en cas d'atteinte diffuse, la guérison peut prendre 2 à 3 semaines.

Malgré la fréquence de cette infection, il existe peu d'études évaluant l'intérêt d'un traitement par aciclovir dans le traitement de la gingivostomatite de l'enfant. Une méta-analyse a été publiée en 2008 par la collaboration Cochrane [14]. Seulement 2 essais comptabilisant 92 enfants avaient été inclus dans cette méta-analyse et parmi eux, seul l'essai de Amir et al. était suffisamment bien rapporté pour être exploité [15]. Cette étude incluait 72 enfants âgés de 1 à 6 ans et montrait

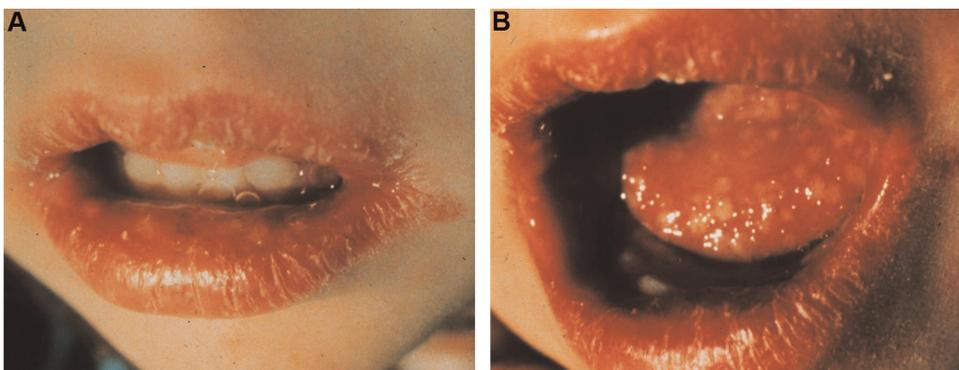


Figure 1. A et B. Stomatite herpétique avec vésicules multiples sur les lèvres, la langue et les gencives entraînant une hypersalivation.

une réduction de 6 jours (de 10 à 4 jours, avec un intervalle de confiance à 95 % de 4 à 8 jours) de la durée des lésions buccales chez les enfants traités par l'aciclovir oral à 15 mg/kg 5 fois par jour pendant 7 jours en comparaison au placebo. Cette méta-analyse a été retirée dans l'attente d'une actualisation mais seul un essai randomisé a été publié depuis par une équipe égyptienne en 2018 [16]. Cet essai randomisé contrôlé incluait 100 enfants âgés de 2 à 8 ans vus dans un centre hospitalier tertiaire pour une gingivostomatite herpétique documentée. Ces enfants étaient randomisés en 2 groupes de 50 pour recevoir de l'aciclovir en suspension buvable à 15 mg/kg 5 fois par jour avec soit du miel à la dose de 5 mL (une cuillère à café) 5 fois par jour soit un placebo à base de sirop sucré de consistance et de couleur comparable au miel. La disparition des lésions buccales était plus rapide chez les enfants recevant aciclovir + miel en comparaison au groupe aciclovir + placebo (délai médian de disparition des lésions de 3 versus 6 jours, respectivement,  $p = 0,022$ ) et une durée moindre de limitation de l'alimentation (3 jours versus 8 jours

en médiane,  $p = 0,001$ ). Cette étude était cependant limitée par le fait que la durée moyenne d'évolution des lésions à la mise sous traitement était de 4 jours (avec une déviation standard à 0,2 jour) pour le groupe placebo versus 3 jours (avec une déviation standard à 0,3 jour) pour le groupe miel. Il est donc possible que la différence observée ne soit pas liée au miel mais au délai d'instauration du traitement par aciclovir. De plus, la fréquence d'administration de 5 fois par jour utilisée dans ces 2 études peut paraître difficilement applicable chez des jeunes enfants avec des lésions endobuccales limitant leurs ingesta. La posologie journalière de 80 mg/kg répartie en 4 prises unitaires (de 20 mg/kg) proposée par les Canadiens et les Américains semble plus réalisable dans ce contexte [17,18].

En résumé, il est raisonnable de proposer un traitement par aciclovir à 20 mg/kg par dose (maximum 400 mg) 4 fois par jour pour une durée de 7 jours aux enfants avec une gingivostomatite évocatrice d'infection herpétique et vus dans les 3 jours après le début des symptômes (Tableau I).

**Tableau I. Indications des antiviraux pour les infections liées à l'herpès virus humain (HSV) et au virus de la varicelle et du zona (VZV) en pratique de ville (à l'exception des infections survenant chez les sujets immunodéprimés, les nouveau-nés et les infections neuro-méningées).**

Infections	Indication	Posologie
<i>HSV</i>		
Gingivostomatite herpétique	+ (dans les 72 premières heures)	Aciclovir : 20 mg/kg par prise (maximum 400 mg) × 4 par jour pendant 7 jours
Herpès labial simple	–	
Herpès labial récurrent	± (selon le retentissement fonctionnel et la fréquence)	Traitement suppressif prolongé (pendant 4 à 6 mois) : aciclovir 20 mg/kg par prise (max. 400 mg) × 2 par jour ou valaciclovir 20 mg/kg (max. 500 mg) × 1 par jour dès que les comprimés peuvent être avalés ou 500 mg par jour après 12 ans Ou à chaque poussée : aciclovir 20 mg/kg par prise (max. 800 mg) × 4 par jour ou valaciclovir 20 mg/kg (max. 1000 mg) × 2 par jour dès que les comprimés peuvent être avalés pendant 5 jours. À partir de 12 ans 2000 mg × 2 par jour pendant 1 jour
Faux panaris herpétique	± (précocement après le début des symptômes ou si récurrence)	Idem herpès labial récurrent
<i>VZV</i>		
Varicelle curatif	Formes sévères	
Varicelle prophylaxie (à débiter au 7 <sup>e</sup> jour après le contage)	Indications réservées aux cas particuliers*	Aciclovir 20 mg/kg/dose (max. 800 mg) pendant 7 jours ou valaciclovir 20 mg/kg/j (max. 1000 mg) 3 fois par jour pendant 7 jours
Zona	Cutané : ± (très symptomatique, plusieurs dermatomes, dans les 72 premières heures) Ophtalmique : +	Aciclovir 20 mg/kg par dose (max. 800 mg) × 4 par jour ou valaciclovir 20 mg/kg (max1000 mg) par dose × 3 par jour pendant 7 jours. Les formes sévères de zona ophtalmique justifient l'aciclovir IV

\*: Le traitement par aciclovir oral ou valaciclovir peut se discuter chez les enfants non immunodéprimés mais à risque de complications plus importantes (enfants de 12 ans et plus, maladie cutanée, enfants de moins de 1 an notamment dans les contextes de contage intrafamilial) entre 7 et 9 jours après le contage s'ils n'ont pas été vaccinés en pré- ni post-exposition.



**Figure 2.** Faux panaris herpétique (l'atteinte peut être périungéale et les vésicules confluentes peuvent alors mimier un panaris bactérien).

### Herpès labial

Seules les récurrences fréquentes (plus de 6 par an) ou avec un fort retentissement fonctionnel peuvent faire discuter un traitement antiviral bien que l'on ne dispose pas de données pour l'enfant de moins de 12 ans. Chez l'adulte, une méta-analyse suggérait une diminution du nombre de récurrences et de leur durée chez les sujets traités par aciclovir ou valaciclovir au long cours en comparaison avec ceux recevant un placebo ou une stratégie préemptive (traitement dès les premiers symptômes). Les seules données pédiatriques publiées concernent une étude rétrospective sur 4 cas d'adolescents recevant du valaciclovir pendant 4 mois [19]. Les adolescents traités avaient moins de récurrences annuelles qu'avant traitement (1,75 épisodes versus 6,75,  $p < 0,001$ ) et une meilleure qualité de vie.

Ainsi, au vu du retentissement potentiel sur la qualité de vie, de l'innocuité du traitement et du bénéfice montré chez les adultes, on peut donc discuter au cas par cas un traitement suppressif pendant 4 à 6 mois par aciclovir à la dose de 20 mg/kg/dose (maximum 400 mg) 2 fois par jour ou valaciclovir 20 mg/kg (max. 500 mg) une fois par jour dès que les comprimés peuvent être avalés ou 500 mg par jour après 12 ans [17]. Selon la préférence de l'enfant et de sa famille, on pourra également discuter dans un premier temps un traitement précoce à chaque poussée avec de l'aciclovir 20 mg/kg par dose (Max 800 mg) 4 fois par jour ou du valaciclovir (lorsque l'enfant peut avaler les comprimés) 20 mg/kg/dose (max. 1000 mg) 2 fois par jour pendant 5 jours. Chez l'enfant de plus de 12 ans, on peut également proposer un traitement par valaciclovir sur 1 seul jour à la dose de 2000 mg 2 fois par jour (*Tableau I*). La forme topique de l'aciclovir (crème) n'a pas d'efficacité démontrée dans le traitement de l'herpès labial.

### Faux panaris herpétique (*herpetic whitlow*)

Le faux panaris herpétique (*Fig. 2*) est une manifestation de l'HSV plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte du fait de

l'auto-inoculation via des lésions buccales notamment lors d'une gingivostomatite. La présentation clinique peut être trompeuse avec des vésicules moins franches qu'au niveau labial ou rapidement confluent. Il peut être pris pour un panaris bactérien mais la mauvaise réponse au traitement et/ou le caractère récurrent doivent faire penser au diagnostic. L'évolution est spontanément favorable en une dizaine de jours mais les lésions peuvent être très douloureuses. Il n'y a pas d'étude concernant l'intérêt du traitement antiviral mais un traitement pourrait diminuer la durée des symptômes s'il a débuté précocement. Comme pour l'herpès labial, un traitement prophylactique peut se discuter en cas de récurrences fréquentes. Les traitements proposés sont les mêmes que pour l'herpès labial (*Tableau I*).

### Varicelle

#### Traitement curatif

Le traitement curatif de la varicelle s'impose pour les formes néonatales (sauf si la mère est immunisée, l'enfant n'étant pas à risque de forme sévère dans ce cas du fait de la protection par les anticorps maternels transmis), les enfants immunodéprimés et en cas d'atteintes disséminées avec atteinte viscérale. Il repose alors principalement sur l'aciclovir IV et sera donc bien entendu hospitalier.

L'intérêt d'un traitement curatif chez l'enfant en dehors de ces situations au cours d'une varicelle banale est limité. Une revue systématique publiée en 2015 a mis en évidence que chez 429 enfants traités par aciclovir dans les 24 premières heures de l'éruption, la fièvre durait en moyenne 1,1 jours de moins en comparaison aux 427 enfants traités par un placebo (IC 95 % -1,3 à -0,9 jours) mais qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la durée (jours) d'apparition de nouvelles lésions [3].

Le traitement de la varicelle n'est donc pas recommandé en routine chez les jeunes enfants précédemment sains. Il peut être envisagé dans des formes sévères d'emblée (vésicules diffuses et/ou signes généraux marqués), ou après l'âge de 12 ans, à condition qu'il soit prescrit tôt dans les premières 24 h.

#### Traitement prophylactique

Dans les années 1990, des équipes japonaises ont étudié l'efficacité d'un traitement prophylactique donné à la fratrie en cas de contagé intrafamilial, sachant que les cas secondaires intrafamiliaux étaient plus sévères et qu'un traitement antiviral encadrant la 2<sup>e</sup> virémie pouvait réduire l'intensité de l'éruption. Les enfants ayant reçu de l'aciclovir pendant 7 jours et débutant entre le 7<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour après le début de la maladie du cas index avaient des infections moins sévères voire asymptomatiques. Les taux de séroconversion étaient de l'ordre de 60 à 80 % 1 mois après le contagé [20,21]. Les études de suivi de ces enfants ont montré que les enfants ayant séroconverti n'avaient pas développé de zona ni de varicelle clinique [22]. Cependant, il s'agissait d'études non randomisées avec de petits effectifs (15 à 24 enfants dans les groupes traités). D'autres études ont évalué l'intérêt de cette prophylaxie par aciclovir autour de la 2<sup>e</sup> virémie (débuté entre le 7<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour) dans d'autres contextes (service de soins, école) et ont également montré une efficacité de cette prophylaxie [23].

La prophylaxie par aciclovir n'est pas recommandée en routine pour prévenir la survenue de la varicelle chez l'enfant

immunocompétent. Cependant, elle pourrait s'envisager au cas par cas chez les enfants non immuns (n'ayant pas fait la maladie et non vaccinés) à risque de varicelle plus sévère (cf. section : Herpès) mais n'entrant pas dans les indications actuelles des immunoglobulines spécifiques (par exemple enfant en contact avec un sujet immunodéprimé au domicile, enfants avec un eczéma, enfants de 12 ans et plus, nourrissons de moins de 1 an nés de mère ne rapportant pas d'ATCD de varicelle clinique, a fortiori en cas de contagage intrafamilial), et qui n'auraient pas été vaccinés en post-exposition (parce que vus plus de 3 jours après le contagage ou trop jeunes pour être vaccinés). Si l'on décide d'utiliser l'aciclovir dans cette indication, la posologie est de 20 mg/kg/dose (max. 800 mg) 4 fois par jour ou valaciclovir 20 mg/kg/dose (max. 1000 mg) 3 fois par jour pendant 7 jours (à débiter 7 jours après le contagage) (*Tableau I*).

## Zona

Le zona est rare en pédiatrie (0,47 cas pour 1000 enfants de moins de 14 ans par année aux États-Unis) et considéré comme souvent moins douloureux et invalidant que chez l'adulte. Il survient plus fréquemment chez les enfants exposés in utero à une varicelle maternelle ou ayant fait une varicelle avant l'âge de 1 an (4,1 cas pour 1000 enfants de 1 à 12 ans par année chez les moins de 14 ans) [24]. En dehors du sujet immunodéprimé chez qui le traitement par antiviral est toujours indiqué, le traitement par antiviral est indiqué chez l'adulte immunocompétent de plus de 50 ans ou en cas de zona ophtalmique. Il a été montré chez l'adulte qu'un traitement par aciclovir (ou mieux valaciclovir) diminuait la durée des douleurs aiguës ainsi que des douleurs post zostériennes, a fortiori après 50 ans [25].

Les enfants ne sont pas à risque d'algies post-zostériennes [24]. Chez l'enfant immunocompétent, il n'y a donc pas d'indication à traiter le zona en dehors des atteintes faciales, et en particulier ophtalmiques, des rares formes très algiques ou s'étendant sur plusieurs dermatomes (penser dans ce cas à une immunodépression non diagnostiquée). Après l'âge de 12 ans, le valaciclovir peut être utilisé aux mêmes posologies que chez l'adulte soit 1000 mg 3 fois par jour. La biodisponibilité de l'aciclovir étant beaucoup moins bonne, un traitement initial par voie intraveineuse (IV) devra être envisagé pour les enfants plus jeunes dans les formes sévères et/ou faciales avec un relais oral selon l'évolution clinique par aciclovir 20 mg/kg par dose 4 fois par jour ou valaciclovir 20 mg/kg par dose trois fois par jour lorsque les comprimés peuvent être avalés [1,17]. Le traitement doit être instauré au mieux dans les 3 premiers jours depuis le début des symptômes et pour une durée de 7 à 10 jours (*Tableau I*). Un suivi ophtalmologique est nécessaire en cas de zona ophtalmique.

## GRIPPE

### Rappels virologiques

Le virus de la grippe (*Influenzavirus*) est un virus à ARN lui conférant une capacité importante de mutation. Cet ARN est segmenté ce qui facilite les réarrangements entre souches. Il existe 3 types d'*Influenzavirus* (A, B et C), les virus A et B étant responsables d'infection chez les humains. Les virus A et B ont 2 types de glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine,

nécessaire à l'attachement du virus avec les cellules humaines et à la fusion des enveloppes ; et la neuraminidase, qui clive les acides sialiques et permet ainsi la libération des virus depuis la cellule infectée. Les *Influenzavirus* de type A ont également une protéine d'enveloppe M2, canal ionique, impliquée dans la décapsidation. Les virus A sont définis par leur type d'hémagglutinine (H1 à H16) et de neuraminidase (N1 à N9). Ils ne sont pas tous responsables d'infections chez les humains. Le virus B a, quant à lui, 2 lignées Yagamata et Victoria.

Les mutations sur l'hémagglutinine et dans une moindre mesure sur la neuraminidase sont très fréquentes pour les virus A et B (glissement antigénique) permettant aux virus d'échapper aux anticorps neutralisants des infections précédentes et provoquant ainsi des épidémies récurrentes annuelles. Un réarrangement antigénique entre une souche animale et une souche humaine peut également avoir lieu pour le virus A (de façon plus rare) et conduire à l'apparition d'une nouvelle souche responsable alors de pandémie au sein d'une population naïve, non immune [1].

La grippe saisonnière se transmet de façon interhumaine par les gouttelettes. Après inoculation respiratoire, la réplication virale est maximale après 1 à 3 jours. L'excrétion virale dure environ 8 jours chez l'adulte mais elle est plus longue chez l'enfant et l'immunodéprimé, pouvant atteindre 2 semaines. La réplication virale est responsable de lésions cellulaires le plus souvent limitées aux voies aériennes hautes mais elle peut parfois atteindre les voies aériennes basses. La résolution des symptômes se fait en général en 3 à 5 jours. L'infection grippe favorise l'infection bactérienne à partir de la flore oropharyngée, notamment à pneumocoque et à staphylocoque doré (surinfection, la co-infection est plus rare).

Le taux d'attaque des épidémies annuelles varie de 10 à 40 % selon l'âge et la souche. Les enfants en âge scolaire sont particulièrement touchés et jouent le rôle de « réservoir » ; cependant les principales complications surviennent notamment chez les adultes de plus de 65 ans ou les personnes avec des comorbidités. La grippe est également responsable d'hospitalisations chez le jeune enfant avec, pour la saison 2018–2019, un taux d'hospitalisation de 38,4 pour 1000 passages aux urgences (par comparaison, elle était de 26,7 pour 1000 chez les plus de 65 ans) (données santé publique France). Des études anglaises et américaines ont montré que les moins de 6 mois et les enfants avec des comorbidités étaient les plus à risque d'hospitalisation et de décès.

### Antiviraux anti-influenza (inhibiteurs de la neuraminidase)

Le premier antiviral utilisé contre la grippe était l'amantadine qui inhibait la protéine M2 du virus influenza de type A ; mais sous traitement, des virus résistants se développaient rapidement. Les antiviraux utilisés actuellement en pratique de ville sont les inhibiteurs de la neuraminidase (INA). Parmi eux, seul l'oseltamivir (suspension buvable ou gélule) est actuellement disponible en France. Le zanamivir, qui s'administre par voie inhalée, n'est plus commercialisé. D'autres, comme le peramivir, le laninamivir et le favipiravir sont disponibles au Japon ou aux États-Unis [26].

Les INA empêchent la libération des virions en dehors de la cellule et ont donc un intérêt théorique au tout début de l'infection pour limiter le nombre de cellules infectées. La survenue de résistance aux INA est rare mais peut survenir

sous traitement, préférentiellement à dose infra-thérapeutique et chez les patients avec une forte réplication virale, notamment les personnes immunodéprimées ou les enfants. Certaines souches peuvent être d'emblée résistantes comme la souche saisonnière de grippe A prépandémique de 2009 qui était résistante à l'oseltamivir mais sensible au zanamivir. Les souches épidémiques A et B sont depuis, sensibles aux INA mais il est important de suivre la sensibilité des souches et d'avoir un bon usage des INA pour éviter une trop forte pression de sélection. La grippe B est naturellement moins « sensible » aux INA que la grippe A avec des concentrations inhibitrices 10 à 100 fois plus importantes [1].

Les effets secondaires les plus fréquents chez l'enfant sont les troubles digestifs à type de vomissements, présents dans 10 à 15 % des cas dans les études. Des effets secondaires neuro-psychiatriques ont également été décrits chez les adultes sous oseltamivir [1,26].

### Indications des inhibiteurs de neuraminidase en pratique de ville

#### En traitement curatif

L'effet des INA (oseltamivir ou zanamivir) a été étudié en pédiatrie avec des essais randomisés contrôlés (au nombre de 6) inclus dans une méta-analyse en 2012 [27]. Celle-ci mettait en évidence une réduction de 13 % [IC 95 % 5–21] du nombre d'enfants avec une toux à j5 chez ceux traités par zanamivir versus placebo et une réduction du risque d'otite de 14 % [IC 95 % 4–24] chez les enfants de 1 à 5 ans avec une grippe confirmée et traités par un INA (oseltamivir ou zanamivir). Une méta-analyse plus récente ne montrait

pas d'effet significatif des INA pour réduire la durée des symptômes chez les enfants mais une analyse en sous-groupe montrait une réduction significative des symptômes de 29 h [IC 95 % 12–47 h] si les enfants n'étaient pas asthmatiques [28]. Cette méta-analyse ne montrait pas de réduction significative du nombre d'hospitalisations, du risque de survenue de pneumonie ou d'otite. Une étude pédiatrique publiée en 2013 a mis en évidence une réduction de la mortalité chez les enfants admis en réanimation avec une grippe documentée lorsqu'ils avaient reçu de l'oseltamivir en comparaison à ceux qui n'avaient pas reçu d'antiviral (*odds ratio* ajusté de 0,4 [IC 95 % 0,2–0,8]) [29]. Les limites de ces études sont qu'il n'y avait le plus souvent pas de distinction entre grippe A et B, que le délai d'instauration du traitement depuis le début des symptômes était variable et que les patients les plus graves n'étaient pas inclus. Ces études montrent néanmoins que l'oseltamivir réduit la durée de la maladie à la condition qu'il soit prescrit tôt, mais que les bénéfices sont modestes.

Au vu de cette littérature, le Haut Comité de santé publique (HCSP) préconise depuis 2018 de traiter par oseltamivir, quels que soient leur âge et le délai par rapport au début des symptômes (*Tableau II*) [26] :

- les enfants à risque de grippe sévère et ce, quel que soit leur statut vaccinal (les enfants considérés à risque de grippe sévère sont tous ceux ayant une indication de vaccination anti-grippale : avec une maladie chronique respiratoire y compris asthme, avec une cardiopathie, un syndrome néphrotique ou néphropathie chronique grave, une hépatopathie chronique, une drépanocytose, un déficit immunitaire inné ou acquis, une affection neuromusculaire, un diabète, nés prématurés) ;

**Tableau II. Indications du traitement antiviral de la grippe disponible en France : l'oseltamivir (quel que soit le statut vaccinal).**

#### Curatif

Indications retenues par le HCSP

Quels que soient leur âge, le statut vaccinal et le délai par rapport au début des symptômes<sup>a</sup> :  
Tous les enfants à risque de grippe sévère<sup>b</sup>  
Tous les enfants hospitalisés pour grippe

Indications supplémentaires proposées par le GPIIP

Chez les nourrissons de moins de 2 ans sous réserve d'une grippe documentée et d'un traitement débuté dans les 48 premières heures  
À envisager au cas par cas : enfants sans comorbidité mais avec des symptômes bruyants, vus dans les 48 premières heures et avec une grippe documentée

#### Prévention

Préemptif (HCSP)

Tous les enfants (quel que soit l'âge) à très haut risque de grippe sévère après un contact étroit avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe

Prophylactique (HCSP)

Tous les enfants de plus de 1 an à risque de grippe sévère après un contact étroit avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe dans les 48 h suivant le contage

Indications supplémentaires proposées en prophylaxie par le GPIIP

Les nouveau-nés dans les 48 h suivant un contage intrafamilial de grippe avérée

GPIIP : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique ; HCSP : Haut Comité de santé publique.

<sup>a</sup>Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est débuté tôt après le début des symptômes.

<sup>b</sup>Les enfants considérés à risque de grippe sévère sont tous ceux avec une maladie chronique respiratoire y compris asthme, avec une cardiopathie, un syndrome néphrotique ou néphropathie chronique grave, une hépatopathie chronique, une drépanocytose, un déficit immunitaire inné ou acquis, une affection neurologique ou neuro-musculaire, une affection métabolique ou les patients diabétiques, nés prématurés.

**Tableau III. Posologies par prise de l'oseltamivir selon le poids.**

Poids de l'enfant	Posologie par prise
De 3 à 10 kg	3 mg/kg soit 0,5 mL/kg
10 à 15 kg	30 mg
> 15 à 23 kg	45 mg
> 23 à 40 kg	60 mg
> 40 kg	75 mg

Les traitements curatifs et pré-emptifs consistent en 2 prises par jour pendant 5 jours et le traitement prophylactique en 1 prise par jour pendant 10 jours. L'oseltamivir existe en comprimé de 30 et 75 mg et en suspension buvable à 6 mg/mL.

- les enfants avec une grippe sévère justifiant une hospitalisation (y compris les nouveau-nés hospitalisés pour fièvre avec une grippe documentée).

Les recommandations nord-américaines (Canada et États-Unis) suggèrent en plus de traiter également au cas par cas par oseltamivir, dans les 48 premières heures d'évolution de la grippe, les enfants de moins de 2 ans (États-Unis) ou ceux de 1 à 5 ans sans comorbidité et avec des formes peu sévères, considérant qu'ils sont plus à risque de complications et sources de diffusion (Canada). Les experts de l'European Center for Disease prevention and Control (ECDC) suggèrent de considérer le traitement curatif des enfants sans comorbidité au cas par cas.

Le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie estime, de par la forte incidence d'hospitalisation des nourrissons de moins de 2 ans, que ces derniers peuvent être de facto considérés comme à risque de complications et bénéficier d'un traitement, sous réserve d'une grippe documentée et d'un traitement débuté dans les 48 premières heures. Le traitement curatif peut également se justifier selon les mêmes conditions (grippe documentée et évoluant depuis moins de 48 h) pour les enfants de l'entourage d'une personne immunodéprimée (fratrie, parents, grands-parents), de l'entourage d'une femme en fin de grossesse, ainsi que ceux en contact avec des enfants de moins de 6 mois (fratrie) ayant des facteurs de risque de grippe sévère (prématuré, cardiopathie congénitale par exemple) et ne pouvant être eux-mêmes vaccinés compte tenu de leur jeune âge, ces derniers faisant partie des indications vaccinales pour l'entourage.

Un traitement par oseltamivir peut être discuté dans les autres situations pour les enfants vus dans les 48 premières heures d'évolution des symptômes avec une altération de l'état général et une grippe documentée par un test de diagnostic rapide (*Tableau II*). Dans tous les cas, les parents devront être informés de la possibilité de survenue de vomissements sous oseltamivir.

### En traitement prophylactique

Les méta-analyses citées précédemment ont également inclus des études évaluant l'efficacité des INA en

prophylaxie en cas de contagion. Les études analysées n'étaient pas spécifiquement pédiatriques mais comprenaient des populations d'enfants. La méta-analyse de Wang montrait une réduction de l'ordre de 8 % [IC 95 % 5–12] de développer une grippe symptomatique ou non chez les enfants en contact avec un cas familial et ayant reçu de l'oseltamivir ou du zanamivir en comparaison avec ceux ayant reçu un placebo. La réduction des formes symptomatiques était plus importante de l'ordre de 20 % [IC 95 % 9–44]. Les autres méta-analyses suggéraient également une réduction du risque de grippe symptomatique (mais pas asymptomatique) à l'échelle individuelle et du foyer.

Les recommandations du HCSP pour le traitement par oseltamivir en post-exposition sont (*Tableau II*) [26] :

- de traiter en préemptif (c'est-à-dire un traitement à doses curatives chez des sujets asymptomatiques) les enfants, quel que soit leur âge, à très haut risque de complications (en pratique : les enfants immunodéprimés ou avec des comorbidités sévères comme des insuffisances cardiaques ou respiratoires ou toutes pathologies à risque de décompensation respiratoire) après un contact étroit avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
- de traiter en prophylactique les enfants de 1 an et plus, à risque de grippe sévère après un contact étroit datant de moins de 48 h avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
- de traiter en prophylactique les enfants de 1 an et plus admis en collectivités d'enfants à risque (centre de soins de suite par exemple, IME...).

Par ailleurs, vu les conséquences potentielles chez le nouveau-né d'une grippe (fièvre amenant le plus souvent à une hospitalisation, retentissement important sur l'état général), un traitement prophylactique peut être proposé en cas de contagion intrafamilial.

Les posologies d'oseltamivir par prise sont résumées dans le *Tableau III*, les traitements curatifs et préemptifs comportent 2 prises par jour pendant 5 jours et le traitement prophylactique 1 seule prise par jour pendant 10 jours.

## CONCLUSION

Les traitements antiviraux ont des indications limitées en pratique de ville.

Ils peuvent cependant être utiles en curatif dans les zones ophtalmiques ou pour limiter la durée des symptômes de grippe ; ou, lorsque débutés précocement, dans les primo-infections herpétiques, les zones cutanées très symptomatiques ou les varicelles profuses.

Ils ont également une place en prophylaxie pour éviter la survenue d'une varicelle chez les enfants à risque de varicelle sévère y compris en l'absence d'immunosuppression, pour limiter les récurrences herpétiques ou dans certaines situations pour éviter de contracter une grippe après un contagion.

L'arsenal antiviral contre les infections respiratoires fréquentes en pédiatrie reste pauvre. Plusieurs molécules anti-virus respiratoire syncytial sont à l'étude ; et peut-être que la pandémie liée au COVID-19 fera émerger de nouvelles molécules [30].

## Points essentiels

- La majorité des infections à l'herpès virus humain (HSV), au virus de la varicelle et du zona (VZV) et à la grippe ne justifie pas de traitement antiviral.
- L'intérêt d'un traitement antiviral est maximal lorsqu'il est débuté tôt après le début des symptômes.
- Un traitement antiviral par aciclovir (ou éventuellement valaciclovir selon l'âge de l'enfant) peut être proposé à titre curatif dans les 72 premières heures d'une gingivostomatite herpétique ou d'un faux panaris herpétique ou à titre suppressif en cas d'herpès récurrent (plus de 6 par an ou avec un fort retentissement fonctionnel).
- Un traitement antiviral par aciclovir (ou valaciclovir selon l'âge de l'enfant) est indiqué en cas de zona ophtalmique (les atteintes sévères seront traitées par voie intraveineuse (IV)) mais n'est pas systématique en cas de zona cutané ne touchant qu'un dermatome.
- Chez l'enfant immunocompétent, le traitement curatif ou prophylactique de la varicelle n'est pas indiqué en routine. Il peut être proposé en post-exposition dans des situations particulières.
- Le traitement curatif de la grippe par oseltamivir est recommandé pour les enfants fragiles à risque de complications ou hospitalisés pour grippe, ainsi qu'à ceux dans l'entourage de patients à très haut risque de complications, quels que soient le statut vaccinal et le délai depuis le début des symptômes.
- Le traitement curatif de la grippe peut être envisagé au cas par cas chez certains enfants sans comorbidité en fonction de leur âge, de l'intensité des symptômes et sous réserve d'une grippe documentée vue dans les 48 premières heures après le début des symptômes.
- Le traitement préventif de la grippe est réservé aux enfants à risque de complication incluant les nouveau-nés.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

- [1] Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Edinburgh; New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
- [2] Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. Lancet Lond Engl 2001;357:1513–8.
- [3] Cohen J, Breuer J. Chickenpox: treatment. BMJ Clin Evid 2015;2015.
- [4] Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. BMJ Paediatr Open 2019;3:e000433.
- [5] Boëlle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. Epidemiol Infect 2002;129:599–606.
- [6] Dubos F, Grandbastien B, Hue V, the Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases, Martinot A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. Epidemiol Infect 2007;135:131–8.
- [7] Pediatricians Working Group, Lécuyer A, Levy C, et al. Hospitalization of newborns and young infants for chickenpox in France. Eur J Pediatr 2010;169:1293–7.
- [8] Pinquier D, Lécuyer A, Levy C, et al. Inverse correlation between varicella severity and level of anti-Varicella Zoster Virus maternal antibodies in infants below one year of age. Hum Vaccin 2011;7:534–8.
- [9] Hobbelen PHF, Stowe J, Amirthalingam G, et al. The burden of hospitalisation for varicella and herpes zoster in England from 2004 to 2013. J Infect 2016;73:241–53.
- [10] Manfredi R, Chiodo F. Potential Benefit of Acyclovir for Chickenpox Acquired from Household Contacts. J Chemother 1997;9:199–202.
- [11] Kienast AK, Kreth HW, Höger PH. Varicella vaccination in children with atopic eczema. JDDG 2007;5:875–80.
- [12] Kechagia IA, Kalantzi L, Dokoumetzidis A. Extrapolation of Valaciclovir Posology to Children Based on Pharmacokinetic Modeling. Pediatr Infect Dis J 2015;34:1342–8.
- [13] Kimberlin DW, Jacobs RF, Weller S, et al. Pharmacokinetics and safety of extemporaneously compounded valaciclovir oral suspension in pediatric patients from 1 month through 11 years of age. Clin Infect Dis 2010;50:221–8.
- [14] Nasser M, Fedorowicz Z, Khoshnevisan MH, et al. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Review. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
- [15] Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. BMJ 1997;314:1800–3.
- [16] Abdel-Naby Awad OG, Hamad AMH. Honey can help in herpes simplex gingivostomatitis in children: Prospective randomized double blind placebo controlled clinical trial. Am J Otolaryngol 2018;39:759–63.
- [17] Bradley JS, Nelson JD. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 24 (revised edition), Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2018.
- [18] Goldman RD. Acyclovir for herpetic gingivostomatitis in children. Can Fam Phys 2016;62:403–4.
- [19] Pittet LF, Curtis N. Does oral antiviral suppressive therapy prevent recurrent herpes labialis in children? Arch Dis Child 2019;104:916–9.
- [20] Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. Pediatrics 1993;92:219–22.
- [21] Lin TY, Huang YC, Ning HC, et al. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1162–5.
- [22] Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, et al. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. Arch Dis Child 1993;69:639–42 [discussion 642-3].
- [23] Shinjoh M, Takahashi T. Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral aciclovir. J Hosp Infect 2009;72:163–8.
- [24] Feder HM, Hoss DM. Herpes zoster in otherwise healthy children. Pediatr Infect Dis J 2004;23:451–7 [quiz 458-60].
- [25] Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, et al. Oral Acyclovir Therapy Accelerates Pain Resolution in Patients with Herpes Zoster: A



- Meta-analysis of Placebo-Controlled Trials. *Clin Infect Dis* 1996;22:341–7.
- [26] Haut Comité de santé publique. Avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière; 2018, <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652> [consulté le 20 mars 2020].
- [27] Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD002744.
- [28] Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess Winch Engl* 2016;20:1–242.
- [29] Louie JK, Yang S, Samuel MC, et al. Neuraminidase Inhibitors for Critically Ill Children With Influenza. *Pediatrics* 2013;132:e1539–45.
- [30] Xing Y, Proesmans M. New therapies for acute RSV infections: where are we? *Eur J Pediatr* 2019;178:131–8.