

# **Plan canadien de lutte contre la pandémie d'influenza *dans le secteur de la santé***

## **Utilisation des médicaments antiviraux durant une pandémie**

Lors d'une pandémie ou d'une éclosion due à un nouveau virus, il faudra examiner ces recommandations à la lumière de la situation et modifier les stratégies en fonction de l'épidémiologie émergente ou d'autres données (p. ex. résistance antivirale, choix du traitement optimal).

**Date de la version la plus récente : 12 mai 2009**

Sommaire des changements d'importance :

- Mise à jour des données scientifiques, de l'information sur la réglementation et sur les décisions stratégiques et des connaissances fondées sur l'expérience acquise depuis la dernière version (2006), y compris :
  - Mise à jour de l'information sur la taille, l'utilisation et la composition de la Réserve nationale d'antiviraux (RNA);
  - Sommaire du rapport d'août 2008 sur l'utilisation d'antiviraux à des fins prophylactiques;
  - Conseils relatifs à la mise en œuvre de la stratégie de traitement antiviral précoce.

# Table des matières

MISE À JOUR SUR LA PANDÉMIE DE GRIPPE H1N1 .....	2
1.0 INTRODUCTION .....	3
2.0 RÔLE DES ANTIVIRAUX .....	3
3.0 CLASSES DE MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX (ANTIGRIPPAUX) .....	3
3.1 Inhibiteurs de la neuraminidase .....	5
3.1.1 Interchangeabilité des inhibiteurs de la neuraminidase .....	6
3.1.2 Calendriers de traitement .....	7
3.2 Inhibiteurs du canal ionique M2 (amines cycliques ou adamantanes) .....	8
3.3 Traitement d'association et autres nouvelles approches .....	9
4.0 STRATÉGIE ANTIVIRALE NATIONALE .....	9
4.1 Objectifs de la Stratégie antivirale nationale .....	9
4.2 Réserves d'antiviraux.....	10
4.2.1 Réserve nationale d'antiviraux (RNA) .....	10
4.2.2 Réserve nationale de secours (RNS) .....	10
4.2.3 Autres réserves gouvernementales .....	10
4.3 Emploi proposé des médicaments antiviraux .....	10
4.3.1 Stratégie de traitement précoce .....	11
4.3.2 Recommandations concernant la prophylaxie .....	12
4.3.3 Stratégie de confinement rapide .....	13
4.4 Gestion des réserves .....	13
4.4.1 Recommandations récentes concernant la composition et la diversité .....	14
4.4.2 Stratégie de durabilité .....	14
5.0 PLANIFICATION DE LA MISE EN ŒUVRE .....	15
5.1 Éléments d'un plan de mise en œuvre .....	15
5.2 Utilisation des antiviraux durant la période d'alerte pandémique .....	15
5.3 Mise en œuvre de la stratégie de traitement précoce .....	16
5.3.1 Moment du traitement .....	16
5.3.2 Évaluations et traitements possibles .....	16
5.3.3 Rôle des tests de laboratoire .....	17
5.3.4 Prescription et prestation des antiviraux .....	18
5.4 Lutte contre les éclosions dans les établissements de soins de santé et les autres établissements fermés .....	18
5.5 Consentement et indications ne figurant pas sur l'étiquette .....	20
5.6 Surveillance des effets indésirables .....	21
5.7 Surveillance de la résistance aux antiviraux et de l'efficacité .....	22
6.0 QUESTIONS EN SUSPENS .....	23
7.0 CONSIDÉRATIONS RELATIVES AUX RECHERCHES FUTURES .....	23
7.1 Phase pré-pandémique .....	24
7.2 Phase pandémique/postpandémique .....	25
REMERCIEMENTS .....	26
RÉFÉRENCES .....	27
APPENDICE : DÉFINITION DES INFRASTRUCTURES ESSENTIELLES .....	29

## Mise à jour sur la pandémie de grippe H1N1

Avec l'émergence du virus de la grippe pandémique (H1N1) de 2009, les documents d'orientation qui suivent ont été rédigés et contiennent des conseils différents de ceux inclus dans la présente annexe. Voici la liste des documents d'orientation sur la grippe H1N1 et un résumé des différences avec l'annexe E.

### **Lignes directrices provisoires concernant les soins ambulatoires permettant de traiter le syndrome grippal dans le contexte du virus pandémique H1N1**

Il est recommandé dans l'annexe E d'administrer des médicaments antiviraux à tous ceux qui en ont besoin en cas de pandémie modérée. Compte tenu de la nature bénigne de la maladie, un traitement antiviral est recommandé pour les personnes gravement malades, celles qui présentent des symptômes pseudogrippaux et celles qui présentent des facteurs de risque de complications, notamment les femmes enceintes, les enfants âgés de 6 à 23 mois et les personnes atteintes de certains problèmes de santé chroniques. Les antiviraux ne sont pas recommandés pour traiter les cas bénins chez des personnes en bonne santé.

### **Document d'orientation provisoire pour l'usage d'urgence de l'oseltamivir (TamifluMD) chez les enfants âgés de moins d'un an dans le contexte de la pandémie H1N1 2009**

Dans l'annexe E, il n'est pas recommandé d'administrer de l'oseltamivir aux bébés âgés de moins d'un an en raison d'une contre-indication contenue dans la monographie du produit (qui résulte d'un manque de données sur son innocuité au moment de son homologation par Santé Canada). Il a été signalé que les bébés ont un risque accru de morbidité et de mortalité s'ils contractent le virus de la grippe H1N1. Compte tenu de ce fait, de données scientifiques actuelles et de l'opinion d'experts, Santé Canada a émis un arrêté d'urgence pour permettre l'utilisation élargie de l'oseltamivir comme traitement ou prophylaxie chez les enfants de moins d'un an.

### **Lignes directrices cliniques provisoires pour les femmes enceintes ou qui allaitent leur enfant et qui présentent des syndromes grippaux dans le contexte de la pandémie de grippe H1N1 en 2009**

Le zanamivir est le traitement privilégié par l'annexe E pour les femmes enceintes, mais l'oseltamivir est le traitement privilégié dans le cas du virus de la grippe H1N1. Le zanamivir peut être utile en présence de nausée et de vomissements.

### **Lignes directrices intérimaires sur la gestion des éclosions du virus pandémique H1N1 2009 dans les établissements fermés**

Ce document d'orientation va au-delà des recommandations de l'annexe E sur l'utilisation d'antiviraux pour le contrôle des éclosions dans des établissements fermés. Il comprend des recommandations sur des mesures de détection précoce, des éléments déclencheurs d'une enquête sur une éclosion ainsi que des stratégies de traitement antiviral ou de prophylaxie en fonction de la gravité de la maladie et du profil de risque de la population.

## 1.0 Introduction

Cette annexe vise à présenter de l'information et des recommandations qui aideront les planificateurs de la pandémie à élaborer et à mettre en œuvre leurs stratégies antivirales respectives. Les recommandations du Comité de la grippe pandémique ont pour objet de normaliser l'usage des antiviraux dans l'ensemble du Canada au cours d'une pandémie de grippe et de jeter les bases d'une stratégie antivirale nationale efficace, équitable, souple et éclairée. Il faudra réexaminer l'ensemble des recommandations et des plans de mise en œuvre après l'apparition d'une souche de pandémie afin de vérifier si la stratégie doit être mise à jour en fonction des changements survenus dans les données épidémiologiques ou autres (p. ex. résistance aux antiviraux, traitement optimal).

## 2.0 Rôle des antiviraux

Les antiviraux (médicaments antigrippaux) resteront la seule intervention médicale spécifique possible durant la phase initiale d'intervention en attendant la mise au point d'un vaccin antipandémique, ce qui devrait prendre au moins 4 à 6 mois. Les médicaments antiviraux peuvent être employés pour traiter des cas de maladie qui ont été détectés de façon précoce et aussi pour prévenir la grippe (prophylaxie). De bonnes preuves établissent que les antiviraux réduisent les complications de la grippe et les mortalités liées à la maladie s'ils sont utilisés à des fins de traitement. La protection offerte par les antiviraux employés à des fins prophylactiques est pratiquement immédiate. L'utilisation d'antiviraux n'inhibe pas la réponse immunitaire aux vaccins antigrippaux inactivés.

À ce jour, les médicaments antiviraux sont peu connus des praticiens et de la population du Canada. Durant les saisons grippales annuelles, ils servent essentiellement à lutter contre les éclosions dans les établissements de soins de santé et de soins de longue durée; ils sont rarement prescrits dans les établissements de soins primaires. Ils ont été utilisés, en raison de leurs rôles dans la lutte contre les éclosions, pour le traitement prophylactique de personnes exposées à la grippe aviaire (p. ex. préposés à l'abattage) dans le cadre de plusieurs éclosions de cette maladie récemment survenues au Canada.

## 3.0 Classes de médicaments antiviraux (antigrippaux)

Deux classes de médicaments antiviraux sont homologuées actuellement au Canada pour la prévention et/ou le traitement de la grippe : les inhibiteurs de la neuraminidase et les inhibiteurs du canal ionique M2. Il existe des différences importantes sur le plan de la pharmacocinétique, des effets secondaires et de la résistance aux médicaments entre ces deux classes. Ces caractéristiques de rendement et les coûts devraient être pris en considération dans le choix des médicaments spécifiques à utiliser dans la prophylaxie ou le traitement. Des renseignements sommaires sur ces médicaments sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous et des renseignements plus détaillés suivront.

Dans le tableau 1, il importe de noter la distinction entre :

- la prophylaxie pré-exposition – utilisation prolongée et préventive d'antiviraux avant une exposition prévue (généralement, pendant 4 semaines ou plus);
- la prophylaxie post-exposition – utilisation préventive d'antiviraux à la suite d'un contact étroit avec une personne infectée (généralement, pendant 10 jours).

**Tableau 1 – Médicaments antiviraux (antigrippaux) homologués actuellement au Canada**

Médicament	Nom commercial et fabricant	Classe	Indications approuvées (conformément à la monographie de produit)	Formulation(s)	Durée de conservation/ stabilité	Utilisation(s) prévue(s) durant une pandémie
Oseltamivir	Tamiflu <sup>MD</sup> , Hoffmann-La Roche Inc.	Inhibiteur de la neuraminidase	Traitement de la grippe A et B chez des personnes de 1 an et plus qui présentent des symptômes depuis au plus 2 jours  Prévention de la grippe A et B chez des personnes de 1 an et plus qui ont eu un contact étroit avec une personne infectée à des fins de prophylaxie post-exposition (10 jours)	Gélules (30 mg, 45 mg et 75 mg) : 10 gélules par emballage-coque  Poudre pour suspension buvable (12 mg/ml après reconstitution) : 900 mg par flacon (volume de 75 ml dans un flacon en verre de 100 ml)	Durée de conservation des gélules : 7 ans pour les nouvelles commandes de stock du gouv. (auparavant 5 ans)  Durée de conservation de la poudre pour suspension : 2 ans  Stabilité : après reconstitution, 10 jours au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C)	Gélules (adultes et enfants) pour le traitement précoce des personnes malades et pour la lutte contre les éclosions (traitement et prophylaxie post-exposition) dans les établissements de soins de santé et dans les autres établissements fermés où résident des personnes à risque élevé  La suspension orale n'est pas comprise dans les réserves nationales
Zanamivir	Relenza <sup>MD</sup> , GlaxoSmithKline	Inhibiteur de la neuraminidase	Traitement de la grippe A et B chez des personnes de 7 ans et plus qui présentent des symptômes depuis au plus 2 jours.  Prévention de la grippe A et B chez des personnes de 7 ans et plus (prophylaxie post-exposition et jusqu'à 28 jours de prophylaxie pré-exposition)	ROTADISK <sup>MD</sup> consistant en un disque rond métallisé regroupant 4 coques contenant chacune 5 mg de zanamivir. Un dispositif d'inhalation DISKHALER <sup>MD</sup> est fourni pour administrer le médicament (par inhalation). Une boîte contient 5 disques, ce qui équivaut à une cure	Durée de conservation : 5 ans	Traitement précoce des personnes malades et lutte contre les éclosions (traitement et prophylaxie) dans les établissements de soins de santé et dans les autres établissements fermés où résident des personnes à risque élevé  Traitement de choix pour les femmes enceintes et allaitantes
Amantadine	Sirop Symmetrel <sup>MD</sup> , Bristol-Myers Squibb  <i>Fabricants d'amantadine générique :</i> Dominion Pharmacal, GenPharm, Medican Pharma, Pharmed, Pharmascience	Inhibiteurs du canal ionique M2 (amines cycliques ou adamantanes)	Traitement de la grippe A chez des personnes de 1 an et plus  Prévention de la grippe A chez des personnes de 1 an et plus	Capsules (100 mg/capsule) : flacons de 100 capsules  Sirop (10 mg/ml) : flacons de 500 ml	Durée de conservation des capsules : 3½ 4 ans, selon le fabricant*  Durée de conservation du sirop : 2 ans	Traitement d'association (avec un inhibiteur de la neuraminidase) dans les cas de maladie grave  Prophylaxie, si la souche est reconnue comme sensible à l'amantadine

\* **Remarque :** Une étude a établi que l'amantadine était demeurée stable après 25 ans d'entreposage non contrôlé. Il se peut que la stabilité d'autres médicaments antiviraux s'étende au-delà de la date de péremption indiquée actuellement. Si les antiviraux mis en réserve actuellement ne sont pas utilisés avant leurs dates de péremption respectives, des tests de stabilité pourraient être effectués afin de déterminer s'ils sont toujours actifs.

### 3.1 Inhibiteurs de la neuraminidase

L'oseltamivir (Tamiflu<sup>MD</sup>) et le zanamivir (Relenza<sup>MD</sup>) sont les deux inhibiteurs de la neuraminidase qui sont homologués actuellement au Canada pour le traitement de la grippe A et B. Les deux sont aussi approuvés pour la prophylaxie post-exposition (c.-à-d. traitement quotidien pendant 10 jours à la suite d'un contact étroit avec une personne infectée). Le zanamivir, mais non l'oseltamivir, est aussi approuvé pour la prophylaxie pré-exposition (ou saisonnière), mais jusqu'à un maximum de 28 jours seulement, durant les éclosions communautaires. L'oseltamivir et le zanamivir sont actuellement les seuls inhibiteurs de la neuraminidase sur le marché mondial, mais d'autres agents, tels que le péramivir, un inhibiteur de la neuraminidase injectable, sont en train d'être mis au point.

L'oseltamivir et le zanamivir inhibent l'enzyme de la neuraminidase des virus grippaux A et B. Cette action inhibe la réplication virale en causant l'agrégation et l'agglutination des virions bourgeonnants, ce qui empêche leur libération et limite du même coup la propagation du virus aux cellules non infectées contigües dans l'épithélium respiratoire. Les médicaments sont bien tolérés et ils se sont avérés efficaces dans le traitement et la prophylaxie des infections grippales saisonnières de type A et B. Bien que cela n'ait pas été confirmé, les inhibiteurs de la neuraminidase sont réputés efficaces contre les virus pandémiques. Les données issues d'essais cliniques non contrôlés portant sur le traitement par oseltamivir chez des personnes infectées par un virus de sous-type H5N1 indiquent une amélioration de la survie, mais la posologie et la durée de traitement optimales n'ont pas été établies<sup>2</sup>.

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont efficaces s'ils sont administrés dans les 48 heures suivant l'apparition de la maladie, mais idéalement, le traitement devrait être amorcé aussitôt que possible<sup>3</sup>. On estime que le traitement précoce par oseltamivir offre les avantages suivants : réduction de 25 à 30 % de la durée des symptômes, diminution de la gravité de la maladie, réduction de 59 % des hospitalisations (intervalle : 30 à 70 %), baisse de 63 % de l'utilisation des antimicrobiens (intervalle : 40 à 80 %) et réduction de 1 jour des jours de travail perdus à cause du traitement (intervalle : 0,5 à 1,5 jour)<sup>4</sup>. Dans une étude prospective de cohortes de patients hospitalisés en raison de la grippe dans le sud de l'Ontario, le traitement par des médicaments antiviraux a été associé à une importante réduction de la mortalité (rapport de cotes = 0,21;  $p = 0,03$ ).<sup>5</sup>

Il existe peu de données sur la capacité des inhibiteurs de la neuraminidase de réduire les complications de la grippe chez les personnes atteintes d'affections à risque élevé. Les preuves à l'appui d'un tel effet positif proviennent d'analyses de données rassemblées à partir de nombreuses études indépendantes<sup>6</sup>.

L'oseltamivir et le zanamivir arrivent tous deux à prévenir la grippe confirmée en laboratoire dans une proportion de 70 à 90 %<sup>7</sup>. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a mené un examen détaillé de l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase dans la prévention de la grippe<sup>8</sup>. Cet examen englobait des études sur la prophylaxie pré-exposition (saisonnière), sur la prophylaxie post-exposition (p. ex. en milieu familial) et sur la lutte contre les éclosions dans des établissements fermés (p. ex. centres de soins infirmiers). Il existe peu ou pas de données sur la prophylaxie chez les très jeunes enfants, les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées et des groupes professionnels précis (p. ex. travailleurs de la santé). Aucun essai contrôlé randomisé n'a été effectué sur l'oseltamivir, et seulement deux essais ont porté sur l'efficacité du zanamivir contre les éclosions dans les établissements de soins de longue durée. Des deux essais sur le zanamivir, un seul a fait ressortir une différence importante entre le groupe traité et le groupe placebo. Les études observationnelles appuient l'utilisation de l'oseltamivir pour lutter contre les éclosions dans ces établissements.

Les données sont contradictoires quant à savoir si le traitement précoce par des inhibiteurs de la neuraminidase réduit l'excrétion virale. La durée de l'excrétion virale a été raccourcie dans une

étude portant sur une infection expérimentale, mais non dans d'autres études<sup>9</sup>. Une réanalyse de quatre essais cliniques randomisés dans des ménages (deux portant sur l'oseltamivir et deux, sur le zanamivir) a montré que l'oseltamivir était efficace contre l'infectiosité des cas traités, tandis que le zanamivir ne l'était pas<sup>10</sup>. En raison de la faible taille des échantillons, les auteurs ont lancé une mise en garde contre la surinterprétation de ces résultats.

Dans la plupart des cas, la prophylaxie par des inhibiteurs de la neuraminidase n'inhibe pas la réponse des anticorps contre l'infection grippale si celle-ci a été contractée durant la prophylaxie<sup>11</sup>. Il s'agit d'un avantage, car cette protection acquise persistera après l'arrêt de la prophylaxie.

L'oseltamivir et le zanamivir sont généralement bien tolérés, et l'expérience à ce jour porte à croire que les effets secondaires graves sont très rares. Les nausées et les vomissements sont des effets secondaires relativement courants avec l'oseltamivir, mais ils entraînent rarement l'abandon du médicament. L'inhalation de zanamivir a été associée à des cas isolés de bronchospasmes pouvant être assez sévères chez des patients atteints d'asthme bronchique ou de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Depuis la mise en marché du produit, on a aussi signalé des cas de délire et de blessures auto-infligées parfois mortels, principalement au Japon, chez des patients atteints de grippe qui prenaient des inhibiteurs de la neuraminidase. Ces événements sont principalement survenus chez des enfants. Le rôle des traitements antiviraux dans ces événements n'a pas été établi, et la grippe en soi a été associée à nombre de symptômes neurologiques et comportementaux. Il est recommandé de surveiller de près les signes de comportements anormaux durant un traitement antiviral.

Tous les médicaments comportent un risque de résistance. Selon les données actuelles, les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) sont moins susceptibles que l'amantadine d'entraîner l'apparition d'une résistance durant un traitement antigrippal<sup>12</sup>. La résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase se développe de différentes façons, et les virus résistants à l'oseltamivir restent généralement sensibles au zanamivir.

Jusqu'à tout récemment, la surveillance mondiale n'avait fait ressortir que de très faibles taux de résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase<sup>8</sup>. Toutefois, en 2008, des souches grippales A résistantes à l'oseltamivir (H1N1) ont été détectées dans un grand nombre de pays, particulièrement en Europe et en Amérique du Nord (y compris au Canada), et les enquêtes ont montré que ces souches se transmettaient beaucoup plus facilement que les souches résistantes à l'oseltamivir observées antérieurement<sup>(13)</sup>. Cette situation ne semblait pas liée à l'utilisation de l'oseltamivir chez les personnes ni dans les pays touchés. Le maintien et l'intensification de la surveillance de la résistance aux antiviraux aideront à éclaircir la situation. On ne sait pas à quel point un virus pandémique pourrait être ou devenir résistant à l'oseltamivir.

### 3.1.1 Interchangeabilité des inhibiteurs de la neuraminidase

L'oseltamivir et le zanamivir devraient être interchangeables dans la plupart des cas où ils sont employés à des fins thérapeutiques et prophylactiques. Cependant, ils ne sont pas interchangeables dans les cas suivants :

- Le zanamivir est le *médicament de choix* pour les femmes enceintes et allaitantes, car il est administré par inhalation; il est peu absorbé par voie systémique.
- Le zanamivir *n'est pas recommandé* pour :
  - les enfants de moins de 7 ans;
  - les personnes atteintes d'une affection respiratoire réactionnelle;

- les personnes qui ne peuvent pas utiliser un inhalateur (p. ex. certaines personnes âgées, patients des centres de soins infirmiers, jeunes enfants);
- les personnes atteintes d'une maladie respiratoire grave pouvant affecter l'absorption;
- les personnes gravement malades, s'il existe des signes que le virus pandémique se réplique en dehors de l'appareil respiratoire.

### 3.1.2 Calendriers de traitement

Les posologies standard pour le traitement et la prophylaxie par oseltamivir et par zanamivir sont présentées dans le tableau 2. Il est possible que la posologie et la durée du traitement doivent être modifiées en fonction d'un virus nouveau ou pandémique; cet aspect sera surveillé de près durant une pandémie.

**Tableau 2 - Posologies standard pour le traitement et la prophylaxie par des inhibiteurs de la neuraminidase**

		<b>Oseltamivir (Tamiflu<sup>MD</sup>)</b>	<b>Zanamivir (Relenza<sup>MD</sup>)</b>
<b>Traitement</b>	Adultes	75 mg deux fois par jour pendant 5 jours	2 inhalations (10 mg) deux fois par jour pendant 5 jours
	Enfants	<i>15 kg et moins</i> : 30 mg deux fois par jour pendant 5 jours >15 23 kg : 45 mg deux fois par jour pendant 5 jours >23 40 kg : 60 mg deux fois par jour pendant 5 jours (deux gélules de 30 mg) >40 kg : 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours  <i>Adolescents de 13 ans et plus</i> : 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours	<i>7 ans et plus</i> : 2 inhalations (10 mg) une fois par jour pendant 5 jours
<b>Prophylaxie*</b>	Adultes	75 mg par jour	2 inhalations (10 mg) une fois par jour
	Enfants	<i>15 kg et moins</i> : 30 mg une fois par jour >15 23 kg : 45 mg une fois par jour >23 40 kg : 60 mg une fois par jour (deux gélules de 30 mg) >40 kg : 75 mg une fois par jour	<i>7 ans et plus</i> : 2 inhalations (10 mg) une fois par jour
<b>Insuffisance rénale : Adultes</b>	Clairance de la créatinine de 10 30 ml/min	<i>Traitement</i> : 75 mg once daily for 5 days <i>Prophylaxie</i> : 75 mg every other day or 30 mg once daily	Aucune modification de la posologie nécessaire
	Dialyse rénale (traitement ou prophylaxie)	<i>Faible flux d'hémodialyse</i> : 30 mg par voie orale, une séance d'hémodialyse sur deux  <i>Dialyse péritonéale ambulatoire continue</i> : 30 mg par voie orale une fois par semaine	Aucune modification de la posologie nécessaire

\* La durée de la prophylaxie varie selon les circonstances. La prophylaxie post exposition standard dure 10 jours. Pour lutter contre une éclosion, on maintient la prophylaxie jusqu'à la fin de l'éclosion, soit généralement 10 14 jours. La prophylaxie pré-exposition est maintenue pour la durée entière de l'exposition. Remarque : L'utilisation pré-exposition de l'oseltamivir et l'utilisation de zanamivir pendant plus de 28 jours ne sont pas des indications approuvées.

## 3.2 Inhibiteurs du canal ionique M2 (amines cycliques ou adamantanes)

Les inhibiteurs du canal ionique M2 (l'amantadine et la rimantadine) interrompent le cycle de réplication du virus grippal A, mais ne sont pas efficaces contre le virus grippal B. La rimantadine entraîne moins d'effets secondaires que l'amantadine, mais elle n'est pas homologuée actuellement au Canada.

L'efficacité de l'amantadine se situe entre 70 et 90 % pour la prévention de la grippe A, pourvu que la souche grippale soit sensible à l'amantadine. Si elle est administrée dans les deux jours suivant l'apparition de la maladie, elle peut réduire la durée de la grippe A non compliquée d'environ un jour, mais sa capacité de réduire les complications de la grippe n'a pas été étudiée. La résistance à l'amantadine se développe rapidement (chez jusqu'à 30 % des receveurs) lorsque ce médicament est employé à des fins thérapeutiques, et les virus résistants se transmettent facilement(14). Au cours des dernières années, la majorité des virus de sous-type H3N2 en circulation dans de nombreuses régions du monde étaient résistants aux inhibiteurs M2. La résistance du sous-type H5N1 aux inhibiteurs M2 est courante, mais elle varie selon la région géographique et la variante du virus. Heureusement, la résistance du sous-type H1N1 à l'amantadine demeure relativement rare.

L'amantadine ne devrait pas être employée seule dans le cadre d'un traitement, étant donné le nombre élevé de patients ayant acquis une résistance à celle-ci. Cependant, à la lumière de son rôle proposé dans le traitement d'association décrit dans la section suivante, les posologies standard du traitement et de la prophylaxie par amantadine sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3\* - Posologies standard de l'amantadine dans le cadre d'un traitement d'association**

Âge	Posologie†	
<b>Aucune insuffisance rénale</b>		
1-9 ans ou poids < 40 kg	5 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises, jusqu'à raison de 150 mg par jour	
10-64 ans	200 mg/jour en 1 ou 2 prises Réduire à 100 mg par jour chez les personnes atteintes d'un trouble convulsif	
≥65 ans	100 mg une fois par jour	
<b>Insuffisance rénale</b>		
Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Posologie pour les 10-64 ans	Posologie pour les > 65 ans
≥80 ml/min	100 mg deux fois par jour	100 mg une fois par jour
60-79 ml/min	Alternance de doses quotidiennes de 200 mg et 100 mg	Alternance de doses quotidiennes de 100 mg et 50 mg
40-59 ml/min	100 mg tous les jours	100 mg tous les 2 jours
30-39 ml/min	200 mg deux fois par semaine	100 mg deux fois par semaine
20-29 ml/min	100 mg trois fois par semaine	50 mg trois fois par semaine
10-19 ml/min	Alternance de doses hebdomadaires de 200 mg et 100 mg	Alternance de doses hebdomadaires de 100 mg et 50 mg

\* Adaptation de : *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2006-2007*. RMT, 15 juin 2006, vol. 32 DCC 7.

† Le traitement dure 5 jours ou jusqu'à 48 heures après le rétablissement, selon la période la plus courte.

La durée de la prophylaxie varie selon les circonstances. La prophylaxie post-exposition standard dure 10 jours. Pour lutter contre une éclosion, on maintient la prophylaxie jusqu'à la fin de l'éclosion, soit généralement 10-14 jours. La prophylaxie pré-exposition est généralement maintenue pour la durée entière de l'exposition.

Ces posologies sont fondées sur une déclaration publiée par le Comité consultatif national de l'immunisation, en 2006, concernant la monothérapie contre les éclosions de grippe saisonnière (voir note à la fin du tableau 3). Il est possible que de nouvelles études et l'expérience montrent que les posologies employées dans les traitements d'association doivent être modifiées pour réduire les effets indésirables et améliorer les effets thérapeutiques. Dans les cas d'éclosion dans des établissements de soins de longue durée, l'établissement d'une dose quotidienne et l'utilisation du sirop d'amantadine pourraient faciliter l'administration du traitement.

### **3.3 Traitement d'association et autres nouvelles approches**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande d'envisager un traitement d'association (amantadine et oseltamivir) pour les personnes atteintes de grippe aviaire (sous-type H5N1) qui sont gravement malades dans les régions du monde où les virus sont susceptibles d'être sensibles à l'amantadine<sup>2</sup>. Un traitement médicamenteux d'association fait appel à des médicaments ayant des mécanismes d'action différents pour produire de plus grands bienfaits que ceux offerts par les monothérapies, réduire le risque de résistance et potentiellement permettre l'emploi de doses plus faibles, ce qui aide à prévenir les effets secondaires. Diverses associations d'inhibiteurs M2, d'inhibiteurs de la neuraminidase, d'interférons et de ribavirine ont été proposées pour le traitement de la grippe. Selon plusieurs rapports préliminaires, les traitements d'association par des inhibiteurs M2 et des inhibiteurs de la neuraminidase sont prometteurs<sup>15,16</sup>, mais des études approfondies sont nécessaires. Les études portant sur des traitements d'association font l'objet d'un suivi, et on évalue actuellement leur rôle dans les réserves antipandémiques.

Comme les médicaments oraux ne conviennent pas toujours pour les patients gravement malades, les produits parentéraux pourraient jouer un rôle important, particulièrement dans les établissements hospitaliers. Des formes intraveineuses des inhibiteurs de la neuraminidase existants sont en train d'être mises au point. On a entrepris des essais cliniques sur le péramivir, un autre inhibiteur de la neuraminidase, qui est administré par voie intramusculaire ou intraveineuse. Lorsque des produits parentéraux seront mis au point, on évaluera la possibilité de les inclure dans la réserve. De même, si d'autres nouveaux antiviraux sont mis au point, leur rôle potentiel sera évalué.

## **4.0 Stratégie antivirale nationale**

### **4.1 Objectifs de la Stratégie antivirale nationale**

La Stratégie antivirale nationale vise à favoriser l'atteinte des objectifs pandémiques du Canada, qui sont de réduire au minimum les maladies graves, les décès et les perturbations sociales :

- en diminuant la gravité et la durée des maladies (y compris le nombre de complications, d'hospitalisations et de décès);
- en atténuant les perturbations sociales découlant de l'absentéisme pour cause de maladie dans les secteurs des infrastructures essentielles;
- en diminuant l'ampleur et la durée de l'excrétion virale, ce qui devrait contribuer à prévenir la transmission des virus.

## 4.2 Réserves d'antiviraux

Les réserves nationales de médicaments antiviraux aident à assurer un accès équitable partout au Canada à des stocks sûrs d'antiviraux gérés par le gouvernement en prévision d'une pandémie de grippe. Sans ces réserves, il est peu probable qu'on dispose de suffisamment de médicaments antiviraux dans l'éventualité d'une pandémie. Les antiviraux achetés par le gouvernement sont principalement répartis dans deux grandes réserves canadiennes : la Réserve nationale d'antiviraux et la Réserve nationale de secours.

### 4.2.1 Réserve nationale d'antiviraux (RNA)

Créée à l'automne 2004, la Réserve nationale d'antiviraux (RNA) contenait au départ 16 millions de doses d'oseltamivir. En février 2006, il a été déterminé que la taille (et la diversité) de la réserve soit portée à 55,7 millions de doses pour appuyer la stratégie nationale de traitement précoce, qui prévoit l'administration d'antiviraux à tous les Canadiens devant être traités durant une pandémie de gravité moyenne, où la moitié des personnes malades demanderont des soins médicaux et recevront le traitement antiviral standard de 5 jours. Au moment de la publication de la présente annexe, la réserve comptait 48,7 millions de gélules d'oseltamivir pour adulte, 2 millions de gélules d'oseltamivir pour enfant et 5 millions de doses de zanamivir.

La Réserve nationale d'antiviraux contient suffisamment d'antiviraux pour traiter 17,5 % de la population. Elle est distribuée à chaque province et territoire selon un calcul par habitant. Les provinces et les territoires sont responsables de leurs stocks, conformément à l'accord national réglementant leur utilisation. Une partie des provinces et des territoires a choisi d'acheter des antiviraux supplémentaires.

### 4.2.2 Réserve nationale de secours (RNS)

La Réserve nationale de secours (RNS) est une réserve fédérale de fournitures d'urgence qui est gérée par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Elle contient un certain nombre de fournitures pour différents types d'urgence. Au moment de la publication de la présente annexe, la RNS contenait environ 14,9 millions de doses d'antiviraux, dont 8,0 millions de gélules d'oseltamivir pour adulte, 2,0 millions de gélules d'oseltamivir pour enfant, 4,9 millions de doses de zanamivir et 70 000 capsules d'amantadine. L'achat de doses supplémentaires d'amantadine, de zanamivir et d'oseltamivir pour enfant est en cours. Les antiviraux de la RNS sont destinés à plusieurs fins, notamment l'intervention rapide dans l'éventualité d'une pandémie émergente et l'assurance d'une capacité de surcharge à l'appui des mesures prises par les provinces et les territoires pour lutter contre une éventuelle pandémie de grippe ou la grippe aviaire.

### 4.2.3 Autres réserves gouvernementales

D'autres ministères fédéraux (p. ex. Forces canadiennes pour les militaires en service actif, ministère des Affaires étrangères et du Commerce international pour le personnel en mission à l'étranger) se sont constitués une réserve de médicaments antiviraux pour répondre aux besoins prévus de leur personnel. Certaines provinces ont aussi décidé d'accroître leur portion de la RNA.

## 4.3 Emploi proposé des médicaments antiviraux

L'emploi proposé des antiviraux faisant partie des réserves nationales est résumé dans le tableau 4 et décrit de façon plus détaillée dans les sections qui suivent. Il importe de noter que les indications

prophylactiques de la dernière colonne de ce tableau sont présentées à des fins de planification, à la lumière des recommandations formulées par le Conseil du Réseau pancanadien de santé publique.

En ce qui a trait à l'utilisation des antiviraux durant une éclosion de grippe aviaire au pays, il est conseillé de se reporter au document *Problèmes de santé humaine liés à l'influenza aviaire au Canada* à l'adresse suivante : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index-fra.php>.

**Tableau 4 – Emploi proposé des médicaments antiviraux mis en réserve par le gouvernement au Canada**

Phase pandémique	Traitement précoce pour :	Prophylaxie post-exposition pour :
Période d'alerte pandémique (phases 4 et 5)	Cas d'infection par un nouveau virus	Contacts proches de personnes infectées par le nouveau virus
Période pandémique (phase 6)	Cas de grippe pandémique	Lutte contre les éclosions de grippe confirmée en laboratoire dans les établissements de soins de santé fermés et d'autres établissements fermés où résident des personnes à risque élevé

### 4.3.1 Stratégie de traitement précoce

Advenant une pandémie, la RNA servira à des fins de traitement (voir la section 5.3 pour indications d'usage). Les analyses de modélisation portent à croire que les réserves visant 20 à 25 % de la population (comme c'est le cas au Canada lorsque toutes les réserves sont prises en compte) seraient suffisantes pour traiter la plupart des cas cliniques et qu'elles pourraient mener à une réduction de 50 à 77 % des hospitalisations<sup>17</sup>. Le traitement précoce (par opposition à la prophylaxie) est la façon la plus efficace d'utiliser les médicaments antiviraux et, d'après les estimations de l'impact d'une pandémie, le traitement antiviral comporterait aussi des avantages économiques<sup>4</sup>.

Parmi les avantages indirects du traitement précoce, notons la prévention potentielle de la transmission de l'infection aux contacts proches et l'impact positif du maintien des infrastructures essentielles par la réduction de la durée de la maladie et, du même coup, de l'absentéisme. Dans les recommandations stratégiques concernant l'utilisation prophylactique d'antiviraux (décrites en détail dans la section qui suit), il est indiqué que durant la mise en œuvre de la stratégie de traitement précoce, les travailleurs des infrastructures essentielles, y compris les travailleurs de la santé, devraient avoir accès à des évaluations rapides et à des traitements précoces afin de réduire au minimum les perturbations sociales. L'appendice 1 contient la liste des secteurs des infrastructures essentielles.

La principale difficulté posée par une stratégie axée sur le traitement est de pouvoir offrir des médicaments rapidement aux personnes malades. Les inhibiteurs de la neuraminidase ne sont efficaces que s'ils sont administrés dès que possible, idéalement dans les 12-24 heures, mais certainement dans les 48 heures suivant le début de la maladie. La prestation des médicaments, qui revient essentiellement aux provinces, aux territoires et aux administrations locales, est approfondie à la section 5 de la présente annexe.

Bien que la Réserve nationale d'antiviraux devrait être suffisante pour traiter toutes les personnes devant être traitées, selon les estimations exposées ci-dessus, il pourrait être nécessaire de réévaluer cette approche à la suite de certains événements. Entre autres, la réserve pourrait s'épuiser plus vite que prévu si le taux d'attaque est plus élevé que prévu ou si la maladie est si grave qu'une proportion plus élevée de personnes malades doivent être traitées. Le traitement pourrait nécessiter plus de dix doses, ou l'apparition d'une résistance aux antiviraux pourrait limiter l'utilisation d'un

médicament mis en réserve. Par ailleurs, une proportion d'antiviraux pourrait être « gaspillée » si certains patients traités pour une affection pseudogrippale sont en fait infectés par des virus respiratoires non grippaux. De plus, si la résistance à l'oseltamivir se répandait, les traitements possibles se limiteraient au zanamivir. L'état de la réserve devra être évalué à mesure que la pandémie évolue et que ses caractéristiques cliniques sont élucidées. Si des priorités de traitement doivent être établies, il est recommandé de faire appel à une approche nationale fondée sur les lignes directrices relatives à l'utilisation des antiviraux en temps de pénurie.

### 4.3.2 Recommandations concernant la prophylaxie

Le Groupe de travail sur l'utilisation d'antiviraux à des fins prophylactiques (GTUAP) a été formé, en 2006, pour analyser de façon exhaustive la prestation des antiviraux à des fins prophylactiques (prévention) et pour conseiller le Conseil du Réseau pancanadien de santé publique quant à la pertinence pour le gouvernement de constituer une réserve d'antiviraux à ces fins en prévision d'une pandémie de grippe. En août 2008, à la suite d'une analyse minutieuse et de consultations menées à l'échelle du Canada, le Conseil du Réseau pancanadien de santé publique a publié le document intitulé *Recommandations de politique nationale sur l'utilisation d'antiviraux à des fins préventives durant une pandémie d'influenza*<sup>18</sup>. Ces recommandations, qui prennent en compte les avis de santé publique en vigueur fondés sur les preuves scientifiques existantes, feront l'objet d'examen périodiques afin que les nouvelles données probantes puissent y être incorporées.

Ces recommandations stratégiques ont été reçues par les gouvernements provinciaux et territoriaux, et elles serviront pour orienter les politiques fédérales, provinciales et territoriales relatives à l'utilisation prophylactique des antiviraux. À l'heure actuelle, on présume que la RNA et la RNS suffiront pour l'emploi limité des antiviraux à des fins prophylactiques, comme décrit ci-dessous. Si des provinces ou des territoires décident d'offrir un type de prophylaxie non visé par les recommandations, ils devront se procurer des antiviraux supplémentaires en plus de ceux faisant partie de la RNA et de la RNS.

Les recommandations sont les suivantes :

#### **Période d'alerte pandémique (phases 4 et 5) :**

- dans le cadre d'une stratégie d'intervention précoce, offrir une prophylaxie post-exposition aux contacts proches de personnes atteintes et un traitement aux personnes atteintes.

#### **Période pandémique (phase 6) :**

- se concentrer sur le traitement précoce des personnes atteintes de grippe et non sur la prophylaxie post-exposition des contacts proches de ces personnes;
- assurer un accès rapide aux antiviraux et un traitement rapide aux travailleurs des infrastructures essentielles afin de réduire au minimum les perturbations sociales;
- utiliser les antiviraux pour lutter contre les éclosions, notamment par le traitement des personnes atteintes et par la prophylaxie de leurs contacts proches, dans les établissements de soins de santé fermés et d'autres établissements fermés où résident des personnes à risque élevé;
- ne pas utiliser d'antiviraux des réserves gouvernementales à des fins de prophylaxie pré-exposition.

L'utilisation courante d'antiviraux en vue d'une *prophylaxie pré-exposition* durant une pandémie n'est pas recommandée en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment : la quantité relativement faible de données issues d'essais cliniques, les risques inconnus pour la santé et la sécurité liés à l'administration d'un médicament reconnu pour avoir des effets secondaires chez un grand nombre de personnes bien portantes pendant une longue période ainsi que la difficulté

d'assurer l'observance du traitement à long terme. Le risque d'apparition de souches résistant au virus a aussi été invoqué. On en a conclu que la décision d'amorcer une prophylaxie pré-exposition à grande échelle devrait être étayée sur des données scientifiques plus solides, comme celles produites par des essais en population.

Il n'est pas recommandé d'utiliser les antiviraux des réserves gouvernementales en vue d'une prophylaxie post-exposition durant une épidémie de grippe. Si une pandémie est déclarée, cette mesure nécessiterait des quantités énormes d'antiviraux et de ressources administratives. On a noté qu'une pandémie mettrait à rude épreuve le système de santé entier et que tout devrait être mis en œuvre pour répondre aux besoins des malades.

L'utilisation de médicaments antiviraux pour lutter contre les éclosions de grippe dans des établissements de soins de santé, tels que les établissements de soins de longue durée et les hôpitaux, est une pratique standard au Canada. On a recommandé de maintenir cette pratique dans l'éventualité d'une pandémie et de prendre en compte d'autres types d'établissements fermés, tels que les établissements correctionnels, où résident des personnes à risque élevé. La lutte contre les éclosions de grippe dans ces établissements devrait se traduire par une réduction considérable du nombre d'hospitalisations et de décès.

Les réserves privées (personnelles ou corporatives) d'antiviraux destinées à la prophylaxie vont au-delà de la portée de la présente annexe, mais il est reconnu que certaines organisations se sont dotées de telles réserves dans le cadre de leur préparation en prévision d'une pandémie ou de leurs mesures de planification de la continuité opérationnelle.

### 4.3.3 Stratégie de confinement rapide

L'OMS a établi un protocole de confinement rapide. Ce protocole serait mis en œuvre par les autorités nationales en collaboration avec l'OMS et des partenaires internationaux<sup>19</sup>. Il a pour but d'enrayer la propagation des pandémies de grippe dès qu'elles sont détectées et avant que le virus en cause ne puisse se répandre. Selon des études de modélisation mathématique, il serait peut-être possible de circonscrire une pandémie à ses premiers stades si l'éclosion initiale de cas humains est localisée et si des traitements antiviraux prophylactiques, des restrictions de déplacement et des interventions non pharmaceutiques sont mis en œuvre dans la région touchée pendant les trois premières semaines de la pandémie<sup>20,21</sup>. Essentiellement, une stratégie de confinement consiste à définir une zone autour des cas initiaux (c.-à-d. zone de confinement) dans laquelle seront effectués des traitements antiviraux et des interventions non pharmaceutiques afin d'empêcher le virus de se propager. Il faut aussi établir, autour de la zone de confinement, une zone tampon qui fera l'objet d'une surveillance intensive pour vérifier si la pandémie est enrayerée ou non.

Il est peu probable qu'une pandémie naisse au Canada, mais l'ASPC devrait diriger l'élaboration d'une stratégie de confinement pour le Canada, conformément aux engagements pris dans le Plan nord-américain contre l'influenza aviaire et la pandémie d'influenza et au protocole provisoire de l'OMS à ce sujet.

## 4.4 Gestion des réserves

Les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux réévaluent régulièrement les réserves d'antiviraux du Canada, notamment sur le plan de la taille, de la composition (type d'antiviraux) et de la proportion relative compte tenu des nouvelles connaissances scientifiques, technologies et formulations, des plus récents taux de résistance, de l'épidémiologie de la maladie et des derniers changements démographiques. De plus, tous les médicaments ont une durée de conservation limitée, c'est à-dire une période déterminée par le fabricant pendant laquelle ils

sont censés être stables et actifs. Cela nécessite la mise en place d'une gestion des réserves qui prévoit le remplacement régulier des stocks.

#### **4.4.1 Recommandations récentes concernant la composition et la diversité**

Le Conseil du Réseau pancanadien de santé publique a approuvé récemment les recommandations suivantes qui seront mises en œuvre, en temps et lieu, par les provinces et les territoires :

- diversifier davantage la réserve, de manière à ce qu'elle contienne 80 % d'oseltamivir et 20 % de zanamivir (41 millions de doses d'oseltamivir pour adulte et 10,7 millions de doses de zanamivir pour adulte et pour enfant);
- accroître le nombre de gélules d'oseltamivir pour enfant, qui passera à 9,2 millions;
- ajouter 5,8 millions de nouvelles capsules d'amantadine.

Le zanamivir sera utilisé plus souvent afin de lutter contre la résistance. L'achat de gélules supplémentaires d'oseltamivir pour enfant vise à ajuster les quantités prévues pour le traitement des enfants en fonction des données démographiques de 2005 et des calculs appliqués à la population adulte (c.-à-d. 17,5 % des enfants seront suffisamment malades pour justifier des soins médicaux). L'amantadine sera utilisée dans des traitements d'association chez les patients hospitalisés atteints d'une maladie grave.

#### **4.4.2 Stratégie de durabilité**

D'ici 2010, la durée de conservation de cinq ans visant plus de la moitié de l'oseltamivir actuellement dans la RNA (28,4 millions de doses d'oseltamivir pour adulte) aura été atteinte. Le Groupe de travail sur la gestion des réserves d'antiviraux, mis sur pied en juin 2008, doit proposer des choix et des recommandations concernant la gestion de la RNA, notamment la prise en charge des stocks en voie de péremption et les meilleures pratiques en matière de gestion des stocks.

Les données scientifiques indiquent que l'oseltamivir est un médicament très stable et que les prochaines doses d'oseltamivir achetées par le gouvernement auront une durée de conservation de 7 ans. Cette durée de conservation ne s'applique pas aux médicaments déjà achetés.

Un certain nombre d'options ont été envisagées en ce qui concerne la gestion des stocks en voie de péremption, compte tenu des recommandations récentes sur la composition et la diversité des antiviraux. Les voici :

- participer avec le fabricant à un programme d'échange de durée limitée qui permettra d'échanger les stocks presque périmés afin de satisfaire aux besoins des adultes et des enfants;
- remplacer une partie de l'oseltamivir périmé par du zanamivir;
- conserver temporairement une partie de l'oseltamivir périmé (qui fera l'objet de tests de stabilité périodiques).

Un rapport final du Groupe de travail sur la gestion des réserves d'antiviraux sera publié en 2009. Une saine gestion des réserves comprend l'examen attentif des conditions d'entreposage. Tous les antiviraux doivent être entreposés dans un lieu sec à la température de la pièce (15-30 °C). L'amantadine devrait être conservée dans un contenant résistant à la lumière. Il est conseillé de surveiller et de noter dans un registre la température afin de s'assurer que les réserves d'antiviraux ont été conservées à une température moyenne de 20 à 25 °C et que la température est toujours demeurée dans l'intervalle de 15 à 30 °C.

## 5.0 Planification de la mise en œuvre

Les provinces et les territoires sont, avec leurs partenaires régionaux et locaux, responsables de la mise en œuvre de la stratégie antivirale au sein de leur propre administration. Comme les stocks actuels d'antiviraux ont été attribués selon un calcul par habitant, les antiviraux devraient être fournis à partir des points de distribution locaux à tous les résidents, y compris aux personnes habitant dans une réserve des Premières nations.

Bien que certaines différences sont à prévoir entre les plans de mise en œuvre, on s'attend à ce que l'utilisation des antiviraux par les provinces et les territoires demeure uniforme sur plusieurs points, notamment l'approche générale, l'admissibilité aux médicaments, les utilisations non indiquées sur l'étiquette et les communications. Pour ce faire, des lignes directrices nationales claires seront établies. Lors d'un forum national sur la mise en œuvre de la stratégie nationale tenu en octobre 2007 (un résumé est offert sur demande auprès de l'ASPC), on s'est penché spécifiquement sur la question du traitement précoce. Les exposés présentés et les commentaires recueillis pendant ce forum ont servi à orienter les lignes directrices ci-dessous.

## 5.1 Éléments d'un plan de mise en œuvre

Common elements of a P/T antiviral implementation plan include the following:

- entreposage et manipulation;
- distribution à l'intérieur des provinces et des territoires – système sûr et efficace, prise en compte des besoins des communautés isolées et des Premières nations;
- déclencheurs du processus de distribution des antiviraux – par exemple, distribution à partir des dépôts centraux en prévision d'une pandémie; utilisation locale débutant à compter du moment où des résultats de laboratoire indiquent que le virus pandémique est en circulation dans la communauté;
- évaluation clinique – modèle de prestation de services et outils complémentaires;
- prestation – qui et où; élément lié au modèle de prestation de services;
- capacités et lignes directrices des laboratoires en matière d'essais cliniques;
- surveillance – application, efficacité, événements indésirables, résistance aux antiviraux;
- communications – public, professionnels de la santé et autres groupes;
- rôles et responsabilités, y compris le rôle potentiel de la santé publique dans la distribution des antiviraux et dans la promotion et la surveillance de leur emploi;
- documentation de la distribution et de la prestation des antiviraux, entre autres;
- formation et exercices;
- évaluation des résultats.

## 5.2 Utilisation des antiviraux durant la période d'alerte pandémique

Comme il a déjà été expliqué, le traitement précoce des cas et la prophylaxie post-exposition des contacts proches devraient être offerts au Canada durant la période d'alerte pandémique (phases 4 et 5) dans le cadre de la stratégie d'intervention rapide. Bien qu'une alerte pandémique puisse être causée par l'émergence d'un nouveau virus au Canada, tout nouveau virus est plus susceptible de naître dans un autre pays.

L'annexe M (Lignes directrices sur les mesures de santé publique) du Plan canadien de lutte contre la pandémie d'influenza contient plus de détails sur la prise en charge des cas et des contacts durant la période d'alerte pandémique.

## **5.3 Mise en œuvre de la stratégie de traitement précoce**

La RNA est destinée à être utilisée durant la période pandémique (phase 6) en vue du traitement précoce :

- des personnes atteintes d'un syndrome grippal;
- des personnes évaluées dans les 48 heures suivant l'apparition de leurs symptômes;
- si des résultats de laboratoire indiquent que le virus grippal pandémique est en circulation dans la communauté.

La mise en application de cette politique est influencée par un certain nombre de questions.

### **5.3.1 Moment du traitement**

Comme la réplication du virus grippal dans l'appareil respiratoire est à son plus fort entre 24 et 72 heures après l'apparition de la maladie, il faut administrer les inhibiteurs de la neuraminidase (qui exercent leur action au stade de la réplication virale) aussitôt que possible, idéalement dans les 12 à 24 heures suivant le début de la maladie. Les données existantes portent à croire que les antiviraux n'offrent aucun avantage si l'on commence à les administrer à des cas communautaires de grippe saisonnière plus de 48 heures après l'apparition de la maladie. Il importe de noter que ces recommandations pourraient être modifiées à la lumière de l'expérience avec un virus nouveau ou pandémique.

Il est reconnu que l'établissement d'un objectif de 12 à 24 heures pour amorcer le traitement représente un fardeau considérable pour le système de santé; différents modèles devront vraisemblablement être incorporés pour assurer l'évaluation clinique des patients et l'administration des médicaments en temps opportun. Cependant, ce n'est qu'en maximisant l'efficacité de la stratégie de traitement précoce que les résultats visés, à savoir la prévention des complications, des hospitalisations et des décès, pourront être atteints.

Par ailleurs, dans les établissements hospitaliers, où se trouvent des personnes plus gravement malades, les cliniciens devraient avoir une marge de manœuvre concernant la règle des 48 heures, car certaines données montrent qu'un traitement retardé peut être bénéfique pour les patients hospitalisés<sup>5</sup>. La réplication virale peut durer plus longtemps chez les personnes immunodéprimées, qui pourraient aussi bénéficier d'un traitement retardé.

### **5.3.2 Évaluations et traitements possibles**

La planification provinciale et territoriale de l'accès rapide aux médicaments antiviraux doit tenir compte de plusieurs questions, à savoir :

- Est-ce que le système de soins ambulatoires actuel permet d'évaluer et de traiter le nombre prévu de personnes atteintes de grippe dans l'intervalle visé de 12 à 48 heures? Quelles seront les répercussions pour la lutte contre les infections?
- Est-ce que les services offerts devraient être complétés ou remplacés par de nouveaux services, par exemple des centres d'évaluation et de traitement de la grippe? Qui fournirait les services d'évaluation et de traitement dans ces centres?

- Est-ce que des directives médicales seront utilisées pour étendre la capacité de prescrire, ou est-ce que les provinces et territoires envisagent de permettre à des pharmaciens ou à d'autres professionnels de la santé de prescrire des médicaments?
- Comment les populations vulnérables seront-elles desservies?
- Peut-on accroître les fonctions des lignes téléphoniques d'information?
- Quel est le rôle de l'auto-évaluation?
- Est-ce que la distribution des antiviraux relèvera des services locaux de santé publique?

L'annexe G (Mesures et lignes directrices relatives aux soins cliniques) contient un algorithme clinique s'appliquant à l'évaluation et à la prise en charge des personnes atteintes d'un syndrome grippal. On s'attend à ce que dans les centres de soins ambulatoires (p. ex. centres de lutte contre la grippe), les infirmières et peut-être aussi d'autres professionnels de la santé se reportent à des algorithmes pour mener des évaluations et à des directives médicales pour prodiguer des traitements. Dans toute situation de triage ou d'évaluation, le Groupe de travail sur les antiviraux (GTA) recommande d'aiguiller certaines catégories de personnes vers un clinicien en vue d'une évaluation et d'un traitement (cette recommandation est sujette à changement en cas de pandémie), à savoir :

- les personnes qui sont gravement malades ou qui semblent présenter des complications;
- les personnes qui ne répondent pas au traitement;
- les personnes qui présentent des affections sous-jacentes graves (p. ex. trouble cardiaque ou pulmonaire [sauf hypertension], diabète sucré ou autre maladie métabolique, maladie rénale, cancer, déficit ou suppression immunitaire [causé par une affection sous-jacente et/ou un traitement], anémie ou hémoglobinopathie, toute affection pouvant affecter la gestion des sécrétions respiratoires ou associée à un risque accru d'aspiration);
- les nourrissons et les très jeunes enfants;
- les femmes enceintes;
- tout autre groupe à risque élevé touché par la pandémie.

Certains des outils nécessaires pour appuyer la stratégie de traitement précoce sont décrits à l'annexe G. Ils devront probablement être modifiés à la suite de l'émergence d'un virus pandémique, une fois ses caractéristiques établies. D'autres outils nationaux visant à appuyer la stratégie de traitement précoce sont en train d'être mis au point.

### 5.3.3 Rôle des tests de laboratoire

L'annexe C (Lignes directrices à l'intention des laboratoires en cas de pandémie d'influenza) explique le rôle que joueront les laboratoires dans le dépistage de la grippe, particulièrement en ce qui a trait à la surveillance. Une fois la présence d'une pandémie de grippe confirmée dans une région, le nombre de tests de laboratoire dans les centres de soins ambulatoires sera réduit afin de réserver les ressources des laboratoires pour la surveillance et le suivi de la résistance aux antiviraux et de l'efficacité des traitements. Le diagnostic courant chez les patients reposera principalement sur des observations cliniques ainsi que sur des algorithmes cliniques adaptés aux caractéristiques de la pandémie.

Dans l'annexe G (Mesures et lignes directrices relatives aux soins cliniques), qui contient des recommandations concernant le rôle des tests de laboratoire dans le diagnostic individuel des

patients, on propose d'inclure les éléments suivants dans les indications de tests de laboratoire limités pour la durée de la pandémie :

- confirmation d'un tableau clinique atypique de grippe pandémique dans les cas où il influera sur les décisions relatives au traitement, y compris chez les jeunes enfants;
- confirmation de l'étiologie de toute écloison dans un établissement;
- absence de réponse à un traitement dans un établissement hospitalier (pour la détection rapide de toute souche résistante dans un hôpital);
- admission au service des soins intensifs pour permettre l'établissement de cohortes de patients.

### 5.3.4 Prescription et prestation des antiviraux

Il existe plusieurs façons de favoriser le traitement précoce par des antiviraux. L'utilisation de directives médicales est déjà largement répandue dans les établissements de soins de santé; des médecins donnent au personnel soignant des directives pour tout patient correspondant à des critères prédéfinis. De plus, dans un certain nombre de provinces et de territoires, on peut déléguer aux pharmaciens et à d'autres professionnels de la santé la capacité de prescrire.

Les pharmaciens sont généralement responsables de la prestation des médicaments, mais il existe des lois provinciales et territoriales qui permettent à d'autres professionnels de le faire. Parmi les moyens de faciliter l'accès aux médicaments, la distribution de médicaments antiviraux sur les lieux de consultation, par exemple dans les centres de lutte contre la grippe (le cas échéant) ou dans les services d'urgence, aiderait à réduire le temps d'exposition aux personnes infectées et à accélérer le traitement des patients. Un examen des lois provinciales et territoriales pourrait aider les planificateurs à déterminer les meilleures voies à explorer pour la prescription et la prestation des antiviraux.

La possibilité de retirer aux médicaments antiviraux le statut de médicament d'ordonnance durant une pandémie est à l'étude dans plusieurs pays. La Nouvelle-Zélande applique déjà une telle mesure pendant l'hiver. Le Canada n'a pas considéré cette possibilité, car selon une évaluation de la réglementation, les médicaments antiviraux devraient être inscrits à l'annexe F (Médicaments vendus sur ordonnance). À ce jour, aucune autre donnée ne justifie le retrait des médicaments antiviraux de cette annexe.

## 5.4 Lutte contre les écloisions dans les établissements de soins de santé et les autres établissements fermés

L'utilisation de médicaments antiviraux pour lutter contre les écloisions de grippe dans les établissements de santé fermés, comme les établissements de soins de longue durée et les hôpitaux, est une pratique standard au Canada. La lutte contre les écloisions consiste à utiliser des antiviraux pour traiter un cas d'infection et fournir une prophylaxie post-exposition à ses contacts, c'est-à-dire aux résidents, au personnel, aux bénévoles et à toute autre personne offrant des services dans l'établissement où le cas a été déclaré. Dans les lignes directrices relatives à la lutte contre les écloisions saisonnières dans les établissements, il est recommandé d'administrer une prophylaxie antivirale à tous les résidents vulnérables, peu importe leur statut vaccinal, ainsi qu'au personnel non vacciné<sup>22</sup>. Comme aucun vaccin antipandémique n'existera au début d'une pandémie éventuelle, les écloisions de grippe dans les établissements de soins de longue durée pourraient poser un risque plus élevé durant une pandémie que durant une écloison saisonnière, puisque dans ce dernier cas, la plupart des résidents sont déjà vaccinés.

Dans les établissements de soins de longue durée, les mesures prophylactiques s'appliquent généralement à l'établissement entier, hormis quelques exceptions si l'éclosion est très faible ou si les contacts sont rares entre le personnel et les résidents des différents services(23). Dans les hôpitaux, l'utilisation d'antiviraux pour lutter contre une éclosion se limite à la section ou au service où la transmission s'est produite.

Il sera essentiel de détecter et de confirmer rapidement, par des tests de laboratoire, les éclosions survenant dans des établissements durant une pandémie de grippe afin qu'on puisse mettre en route sur-le-champ les traitements antiviraux et les autres mesures de lutte nécessaires. Cela permettra de réduire l'ampleur de l'éclosion et, du même coup, les taux de morbidité et de mortalité chez les résidents, ainsi que la maladie et l'absentéisme dans le personnel. Dans la planification, il faut prévoir un accès rapide à des tests de laboratoire pour confirmer la présence d'un nouveau virus ainsi qu'à des antiviraux pour traiter et prévenir l'infection chez les résidents et le personnel. Les directives médicales, les plans de prestation et les consentements préalables peuvent faciliter le confinement rapide d'une éclosion.

Un grand nombre de provinces et de territoires, dont l'Ontario<sup>24</sup>, se sont dotés de lignes directrices concernant la prise en charge d'éclosions d'infections respiratoires dans les établissements de soins de santé. Si nécessaire, ces lignes directrices peuvent être adaptées en fonction d'autres types d'établissements fermés où résident des personnes à risque élevé. L'élaboration et la modification des lignes directrices, la diffusion de l'information et la formation devraient relever des provinces et des territoires.

Les planificateurs de la pandémie peuvent se reporter aux critères ci-dessous pour déterminer quels types d'établissements pourraient être admissibles à des antiviraux dans le cadre de la lutte contre les éclosions :

- L'établissement est « fermé », c'est-à-dire qu'il compte une population résidentielle stable, sans trop de roulement; dans le cas d'un hôpital, il doit être possible d'en fermer des services ou des sections.
- L'établissement héberge des patients ou des résidents à risque élevé.
- L'activité grippale et les éclosions de grippe font l'objet d'une surveillance continue dans l'établissement.
- Il serait difficile de prendre en charge une éclosion dans l'établissement.
- Les mesures de lutte réduiraient le fardeau du système de santé (p. ex. en prévenant les hospitalisations ou en réduisant la morbidité et la mortalité chez les patients déjà hospitalisés).
- L'établissement dispose d'un personnel médical qui est en mesure d'administrer un schéma antiviral avec peu d'assistance du secteur de la santé publique.

Le tableau 5 présente une liste des établissements dans lesquels des antiviraux pourraient être utilisés pour lutter contre une éclosion et explique si les critères relatifs à une prophylaxie antivirale limitée sont satisfaits. Les politiques à ce sujet peuvent varier d'une province ou d'un territoire à l'autre.

**Tableau 5 – Établissements dans lesquels des antiviraux pourraient être utilisés pour lutter contre une éclosion de grippe durant une pandémie de grippe**

Catégorie	Type d'établissement	Est-ce que les critères relatifs à une prophylaxie antivirale limitée sont satisfaits?
Établissements de soins de santé	Hôpitaux de soins de courte durée	Oui, si la section ou le service touché est fermé. L'emploi d'antiviraux pour lutter contre l'éclosion serait limité à la section ou au service où la transmission s'est produite.
	Établissements de soins de longue durée (ESLD)	Oui; dans les petits ESLD, les mesures de lutte peuvent viser l'établissement entier; dans les grands ESLD, les mesures de lutte ne viseraient que les services où la transmission s'est produite.
	Hôpitaux spécialisés (p. ex. soins continus complexes, réadaptation, services psychiatriques)	Oui, pourvu que l'établissement soit fermé et que la supervision médicale soit adéquate pour l'emploi d'antiviraux; la prophylaxie serait vraisemblablement limitée à la section ou au service où la transmission s'est produite.
Autres établissements fermés	Établissements correctionnels	Oui, pourvu qu'il s'agisse d'établissements fermés où résident des personnes à risque élevé (p. ex. immunodéprimées) et que la supervision médicale soit adéquate pour l'emploi d'antiviraux.
	Résidences et foyers pour personnes âgées	Probablement pas, car bien que ces établissements hébergent des personnes à risque élevé, ils ne sont pas fermés et ils n'offrent pas une supervision médicale adéquate pour l'emploi d'antiviraux.
	Foyers de soins spéciaux et foyers de groupe	Peu probable; bien que des personnes à risque élevé puissent y résider, ces établissements ne sont pas fermés et ils n'offrent pas une supervision médicale adéquate pour l'emploi d'antiviraux.

## 5.5 Consentement et indications ne figurant pas sur l'étiquette

Il est recommandé de donner aux receveurs potentiels de médicaments antiviraux de l'information écrite au sujet des médicaments, plus précisément les effets indésirables possibles, les mesures à prendre si des effets indésirables surviennent et la marche à suivre pour les signaler. Les monographies de produit de Tamiflu<sup>MD</sup> et de Relenza<sup>MD</sup> comprennent des feuillets d'information destinés aux consommateurs. Le matériel de formation devra être traduit dans plusieurs langues. Les établissements de soins de longue durée sont nombreux à obtenir des consentements écrits préalables afin de favoriser l'administration rapide d'antiviraux dans l'éventualité d'une éclosion.

Comme expliqué ci-dessous, certaines indications proposées ne figurent pas sur l'étiquette des médicaments antiviraux. Ces indications ne font pas l'objet d'une autorisation réglementaire. Tous les médicaments commercialisés au Canada sont homologués par Santé Canada avant leur mise en marché. Les indications (ou utilisations prévues) de chaque médicament sont bien détaillées et étayées sur des données scientifiques probantes. En général, une indication autorisée expose non seulement l'affection à traiter, mais aussi la population visée et la durée du traitement. Cependant, les cliniciens peuvent prescrire des médicaments à des fins autres que les indications autorisées.

Les cliniciens peuvent avoir différents motifs pour prescrire un médicament à des fins ne figurant pas sur l'étiquette. Dans certains cas, des données fiables issues d'un essai clinique appuient l'utilisation en question; par exemple, il existe des données cliniques fiables en faveur de l'utilisation de l'aspirine à faible dose pour prévenir les infarctus du myocarde. Toutefois, comme ces données n'ont jamais été soumises à un examen réglementaire, cette indication n'est pas autorisée. Dans d'autres cas, aucune donnée clinique n'appuie l'utilisation en question, mais l'indication ne figurant pas sur l'étiquette répond à un besoin important chez les patients et elle est justifiable sur le plan médical. Par exemple,

il peut être nécessaire d'administrer des anticonvulsivants à une femme enceinte atteinte d'épilepsie, même si aucun essai n'a encore porté sur l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes.

Il est pratique courante pour les médecins de prescrire des médicaments à des fins ne figurant pas sur l'étiquette, mais cette décision est toujours fondée sur les données et les besoins existants, sur un jugement clinique solide et sur le rapport entre les risques et les avantages du médicament pour le patient. L'essentiel est de faire preuve de transparence au sujet des indications qui sont autorisées et de celles qui ne le sont pas. Il est aussi important que les patients comprennent les risques et les avantages du médicament prescrit et qu'ils consentent à le prendre.

En résumé, voici l'approche recommandée concernant l'emploi des médicaments antiviraux pour des indications ne figurant pas sur l'étiquette :

1. Il faut établir de façon claire pour les planificateurs, les cliniciens et les patients ce qui constitue une indication autorisée d'un médicament antiviral et ce qui constitue une indication ne figurant pas sur l'étiquette.
2. La décision de prescrire un antiviral pour une indication ne figurant pas sur l'étiquette incombe au clinicien, qui doit avoir évalué attentivement les risques et les avantages pour le patient.
3. La transparence est importante; les lignes directrices et les documents destinés aux patients qui proposent des indications ne figurant pas sur l'étiquette devraient exposer les motifs cliniques de ces indications ainsi que leurs avantages et leurs risques potentiels.
4. Le patient doit donner son consentement éclairé au traitement.

Parmi les facteurs à considérer durant une pandémie si une indication ne figurant pas sur l'étiquette est envisagée pour l'oseltamivir ou le zanamivir, notons :

***Inhibiteurs de la neuraminidase pour les femmes enceintes*** : Il est reconnu que les femmes enceintes présentent un risque accru de complications et de décès à la suite d'une grippe, tant pendant la saison grippale que pendant une pandémie. Si des inhibiteurs de la neuraminidase doivent être prescrits, le zanamivir est le médicament de choix, car son absorption systémique est faible.

***Traitements de longue durée*** : Selon des études récentes ayant porté sur des patients gravement malades et sur les infections à H5N1, les schémas thérapeutiques de longue durée et les traitements d'association pourraient s'avérer bénéfiques. D'autres études sont en cours à ce sujet.

***Antiviraux utilisés après leur date de péremption déclarée*** : L'oseltamivir et l'amantadine sont reconnus comme des médicaments stables. Certains pays ont prolongé la durée de vie utile de leurs réserves d'oseltamivir de 5 à 7 ans.

Remarque : L'oseltamivir est actuellement contre-indiqué chez les enfants de moins de 1 an; cependant, des études sont en cours sur cette population. Les risques et les avantages du traitement des enfants de moins de 1 an devront être évalués attentivement dans l'éventualité d'une pandémie, car de nouvelles données seront peut-être existantes à ce moment.

## 5.6 Surveillance des effets indésirables

Les effets indésirables (ou secondaires) graves des inhibiteurs de la neuraminidase sont très rares. Durant une pandémie, il sera essentiel de vérifier l'incidence des effets indésirables graves aussi bien connus qu'inattendus qui pourraient être attribués à l'utilisation répandue des médicaments. Le système de surveillance des effets indésirables actuel de Santé Canada, appelé Programme Canada Vigilance, sera utilisé durant une pandémie.

Le Programme Canada Vigilance recueille et évalue les déclarations d'effets indésirables associés aux médicaments et aux produits de santé. La Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) de Santé Canada est responsable de la surveillance après la mise en marché, de la gestion des risques et de la communication des risques liés aux médicaments, aux produits de santé naturels et aux dispositifs médicaux. Les effets indésirables sont déclarés de façon volontaire par les professionnels de la santé et par les consommateurs directement à Santé Canada ou par l'intermédiaire du fabricant. Les fabricants sont tenus de déclarer les effets indésirables graves et inattendus qui leur sont signalés.

Le Programme Canada Vigilance est soutenu par sept bureaux régionaux de Canada Vigilance qui offrent un point de service aux professionnels et aux consommateurs. Les bureaux régionaux recueillent les déclarations et les transmettent ensuite au bureau national de Canada Vigilance pour une analyse plus approfondie. Le Programme Canada Vigilance offre nombre d'outils qui permettent aux professionnels de la santé et aux consommateurs de déclarer des effets indésirables présumés. La production d'une déclaration est simple et peut se faire en ligne, par téléphone ou en soumettant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance par télécopieur ou par la poste.

Durant une pandémie, la DPSC continuerait de faire appel au système actuel pour surveiller les événements indésirables liés à des médicaments antiviraux. Pour encourager le système de déclaration spontanée, on diffusera aux professionnels de la santé, aux établissements de santé et au grand public de l'information expliquant quand et comment déclarer les effets indésirables des antiviraux. Des lignes directrices relatives à la déclaration durant une pandémie ont été établies à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs; elles seront affichées sur le site Web de MedEffet de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

La DPSC utilisera la base de données de Canada Vigilance pour surveiller et analyser les effets indésirables déclarés. Elle a aussi préparé des plans pour accroître sa capacité de surveillance des effets indésirables afin d'assurer la prise en charge des risques et la communication des problèmes d'innocuité connexes en temps opportun. La DPSC travaillera avec l'ASPC à la publication de rapports périodiques destinés aux organes nationaux, provinciaux et territoriaux dans le but de confirmer l'innocuité des médicaments ou, le cas échéant, de signaler la nécessité de modifier les recommandations.

Les cas soupçonnés de médicaments antiviraux contrefaits feront l'objet d'une enquête par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA) de Santé Canada en collaboration avec des partenaires de cette direction générale et d'autres organes nationaux et internationaux. L'IDGPSA, qui s'est doté d'une stratégie de lutte contre la contrefaçon des médicaments et des dispositifs médicaux, dispose des ressources de laboratoire nécessaires pour analyser des échantillons potentiellement contrefaits ou d'origine inconnue. Tout problème doit être signalé au 1 800 267 9675; les appels sont dirigés vers le centre opérationnel le plus près.

## **5.7 Surveillance de la résistance aux antiviraux et de l'efficacité**

La sensibilité d'une souche nouvelle ou d'un virus pandémique aux médicaments antiviraux (tant durant la période d'alerte pandémique que durant la période pandémique) sera surveillée de façon continue. La surveillance de la résistance aux médicaments est essentielle pour déterminer si les médicaments antiviraux ont ou non l'effet souhaité. La surveillance sera assurée par le Laboratoire national de microbiologie, qui est déjà responsable de la surveillance de la résistance des souches de grippe saisonnière. Certains laboratoires de santé publique provinciaux pourraient également mener d'autres tests de résistance limités. On prévoit soumettre de façon périodique une partie des échantillons des laboratoires provinciaux et territoriaux à des tests de résistance à l'amantadine, à l'oseltamivir et au zanamivir et analyser des échantillons supplémentaires dans les

situations cliniques où une résistance aux médicaments est soupçonnée, par exemple durant une éclosion non enrayée par des antiviraux. L'annexe C (Lignes directrices à l'intention des laboratoires en cas de pandémie d'influenza) contient de plus amples renseignements à ce sujet.

Il sera aussi important d'évaluer l'efficacité des traitements et des prophylaxies faisant appel à des antiviraux afin qu'on puisse modifier les lignes directrices cliniques au besoin. Les méthodes et les protocoles à suivre pour l'évaluation de l'efficacité, en temps réel si possible, n'ont pas encore été établis; des travaux sont en cours à ce sujet.

## **6.0 Questions en suspens**

Il reste un certain nombre de questions à examiner en ce qui concerne les antiviraux :

- Mise au point définitive de plans d'utilisation des antiviraux à l'échelle provinciale et territoriale;
- Mise en œuvre d'une stratégie prophylactique antivirale nationale et facilitation de l'élaboration d'un plan national de prophylaxie;
- Définition des processus et des déclencheurs de la modification de la stratégie antivirale durant une pandémie, notamment : élaboration de lignes directrices cliniques fondées sur de nouvelles données épidémiologiques, détermination du point à partir duquel il faut passer à une stratégie de traitement par priorité dans l'éventualité d'une pandémie grave, établissement d'un plan d'intervention rapide en cas d'effets secondaires graves (responsabilité conjointe avec les planificateurs de la surveillance);
- Établissement de protocoles relatifs à la surveillance de l'efficacité des médicaments antiviraux;
- Facteurs à considérer par rapport à la constitution de réserves d'antiviraux par des individus à des fins personnelles ou par le secteur privé pour assurer la continuité des opérations;
- Mise au point d'outils pour la stratégie de traitement précoce, y compris de documents de communication destinés au personnel soignant et à la population qui expliquent l'utilisation appropriée des antiviraux;
- Mise au point définitive de protocoles relatifs à la surveillance de la résistance aux médicaments antiviraux (responsabilité conjointe avec les laboratoires et les planificateurs de la surveillance);
- Lignes directrices relatives à l'utilisation des antiviraux en temps de pénurie;
- Évaluation continue de la taille, de la composition et de l'utilisation de la RNA à la lumière des dernières données scientifiques, études de modélisation, préparations et substances antivirales et meilleures pratiques internationales.

## **7.0 Considérations relatives aux recherches futures**

La recherche sur le développement et sur l'utilisation des antiviraux dans le traitement et la prophylaxie des personnes atteintes de grippe a été définie comme une priorité au cours de l'Atelier national sur les priorités de la recherche sur l'influenza, tenu en 2005. Il s'agirait notamment d'études sur des approches nouvelles des antiviraux actuels et de recherches sur le développement et l'évaluation de nouveaux antiviraux. Les Instituts de recherche en santé du Canada ont mis sur pied un programme de recherche subventionnée sur les pandémies, ce qui a ouvert la voie à plusieurs études canadiennes ainsi qu'à la création de réseaux de chercheurs canadiens. D'autres pays ont entrepris des travaux de recherche semblables. Il existe maintenant plusieurs réseaux internationaux qui surveillent activement la résistance aux antiviraux; un Réseau de recherche clinique sur la grippe en Asie du Sud-Est a récemment été lancé en réponse à la crise du H5N1.

Certaines des questions importantes sur l'efficacité des protocoles de traitement ne peuvent trouver réponse qu'au moment de l'émergence des souches pandémiques. Il faudra faire des essais cliniques rapides pour déterminer l'utilisation optimale de ces antiviraux. Au Canada, un Réseau de recherche sur les nouvelles maladies infectieuses est en train d'être établi. Ce réseau visera à rassembler les chercheurs universitaires et gouvernementaux avant que ne se produise une urgence massive (p. ex. pandémie) en vue de l'établissement de protocoles de recherche, d'approbations éthiques préalables et de mécanismes d'approbation éthique rapide qui permettront de lancer rapidement des projets d'étude au besoin.

Certaines questions relatives à la recherche sur les antiviraux doivent également être approfondies :

## 7.1 Phase prépandémique

- Protocoles des études épidémiologiques rapides durant une pandémie qui visent notamment à établir les groupes à risque, les taux d'attaque et les manifestations (il faut aussi déterminer les chercheurs et les réseaux potentiels, les mécanismes de financement et le processus d'examen déontologique, entre autres);
- Protocoles des études cliniques rapides durant une pandémie (encore une fois, détermination des chercheurs et des réseaux potentiels, des mécanismes de financement et du processus d'examen déontologique, entre autres);
- Évaluation et diagnostic des patients :
  - comment améliorer le diagnostic clinique,
  - amélioration des tests diagnostiques,
  - facteurs prédictifs de la gravité de la maladie ou de l'échec du traitement;
- Traitement antiviral :
  - innocuité et efficacité des antiviraux dans le traitement et la prophylaxie des enfants de moins de 1 an et des groupes à risque élevé (p. ex. femmes enceintes, personnes immunodéprimées, personnes âgées atteintes d'une affection sous-jacente),
  - données plus solides sur l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase par rapport à la réduction des complications, des hospitalisations et de la mortalité,
  - avantages d'un traitement retardé,
  - utilisation d'un traitement d'association dans diverses populations;
- Prophylaxie antivirale – innocuité et efficacité d'une prophylaxie prolongée;
- Résistance aux antiviraux :
  - mécanismes de résistance aux deux classes d'antiviraux,
  - évaluation des conséquences biologiques (p. ex. infectiosité, virulence) de la résistance,
  - comment prévenir ou réduire la résistance;
- Mise au point de nouveaux médicaments antiviraux;
- Efficacité des stratégies de distribution d'antiviraux;
- Attitudes du public et des travailleurs de la santé à l'égard de l'utilisation des antiviraux, y compris des priorités de traitement;
- Événements indésirables – incidence, facteurs prédictifs, mécanismes.

## **7.2** Phase pandémique/postpandémique

- Études épidémiologiques rapides visant notamment à établir les groupes à risque, les taux d'attaque et les manifestations;
- Études cliniques rapides visant à déterminer l'efficacité des schémas thérapeutiques (y compris des traitements d'association) contre la souche pandémique, les modifications nécessaires et les avantages d'un traitement retardé;
- Évaluation et diagnostic des patients :
  - comment améliorer le diagnostic clinique,
  - amélioration des tests diagnostiques,
  - facteurs prédictifs de la gravité de la maladie ou de l'échec du traitement;
- Enquêtes sur les effets indésirables graves;
- Efficacité des stratégies de distribution d'antiviraux.

## Remerciements

Cette annexe a été rédigée par le Groupe de travail sur l'utilisation d'antiviraux du Comité de la grippe pandémique :

- Coprésidente, Patricia Huston, Agence de la santé publique du Canada
- Coprésidente, Susan Tamblyn, consultante en santé publique
- Fred Aoki, Université du Manitoba
- Caroline Alfieri, hôpital Sainte-Justine
- Shiv Brar, Santé Canada
- Kun Cao, Santé Canada
- Gerald Evans, Université Queen's
- Alfred Gin, Centre des sciences de la santé
- Todd Hatchette, Université Dalhousie
- Martin Petric, Réseau de préparation des laboratoires à une pandémie d'influenza
- Louise Pelletier, Agence de la santé publique du Canada
- Barbara Raymond, Agence de la santé publique du Canada
- Danuta Skowronski, Comité consultatif national de l'immunisation
- Grant Stiver, Université de la Colombie-Britannique

Avec la collaboration de :

- Pamela Clarke, Agence de la santé publique du Canada
- Carolyn Lacaille, Agence de la santé publique du Canada

1. Scholtissek C, Webster RG. *Long-term stability of the anti-influenza compounds – amantadine and rimantadine*. Antiviral Res 1997;38:213.
2. Writing Committee of the Second WHO Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. *Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans*. N Engl J Med 2008;358:261-74.
3. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P *et al*. *Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment*. J Antimicrob Chemother 2003;51:123-29.
4. Balicer RD, Huerta M, Davidovitch N *et al*. *Cost benefit of stockpiling drugs for influenza pandemic*. Emerg Infect Dis 2005; 11:1280-82.
5. McGeer A, Green KA, Plevneshi A *et al*. *Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada*. Clin Infect Dis 2007;45:1568-75.
6. Kaiser I, Wat C, Mills T *et al*. *Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations*. Arch Intern Med 2003;163:1667-72.
7. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR *et al*. *Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A or B; systematic review and meta-analysis of controlled trials*. BMJ 2003;326:1-7.
8. Deonandan R, Menisinkai S, Hodgson A. *Effectiveness of neuraminidase inhibitors for prevention of influenza (Technology Report number 79)*. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007. URL : [http://www.cadth.ca/media/pdf/I3004\\_tr\\_Neuraminidase\\_Inhibitors\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/I3004_tr_Neuraminidase_Inhibitors_e.pdf). Date de la dernière consultation : 10 septembre 2008.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008*. MMWR 2008;57(No.RR-7):1-60.
10. Halloran ME, Hayden FG, Yang Y *et al*. *Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: Observations from household-based trials*. Am J Epidemiol 2007;165:212-21.
11. Boltz DA, Rehg JE, McClaren J *et al*. *Oseltamivir prophylactic regimens prevent H5N1 influenza morbidity and mortality in a ferret model*. J Infect Dis 2008;197:1315-23.
12. Monto AS, Whitley RJ. *Seasonal and pandemic influenza: a 2007 update on challenges and solutions*. Clin Infect Dis 2008;46:1024-31.
13. Organisation mondiale de la santé, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. *Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir-Last quarter 2007 to first quarter 2008. Preliminary Summary and Future Plans*. 13 June 2008. URL : [http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir\\_summary/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir_summary/en/index.html). Date de la dernière consultation : 10 septembre 2008.
14. Organisation mondiale de la santé, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. *WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza Pandemics*. WHO/CDS/RMD/2004.8 URL : [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11\\_29\\_01\\_A.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A.pdf). Date de la dernière consultation : 8 septembre 2008.
15. Ison MG, Gnann JW, Nagy-Agren S *et al*. *Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with severe influenza*. Antivir Ther 2003;8:183-90.
16. Ilyushina NA, Bovin NV, Webster RG *et al*. *Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants*. Antiviral Res 2006;70:121-31.

17. Gani R, Hughes H, Fleming D *et al.* *Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic.* Emerg Infect Dis 2005; 11:1355-62.
18. Réseau pancanadien de santé publique. *Recommandations de politique nationale sur l'utilisation d'antiviraux à des fins préventives durant une pandémie d'influenza.* Juin 2007. URL : <http://www.phac-aspc.gc.ca/phnc-rpsp/index-fra.php>. Date de la dernière consultation : 8 septembre 2008.
19. Organisation mondiale de la santé, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. *WHO Interim Protocol: Rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza.* Octobre 2007. URL : [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/RapidContProtOct15.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidContProtOct15.pdf). Date de la dernière consultation : 2 septembre 2008.
20. Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S, Fraser C, Riley S *et al.* *Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia.* Nature 2005;437:209-14.
21. Longini IM, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DAT, Halloran ME. *Containing pandemic influenza at the source.* Science 2005;309:1083-7.
22. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2008 2009.* RMTc 2008;34(DCC 3) URL : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/08vol34/acs-3/index-fra.php>. Date de la dernière consultation : 9 novembre 2008.
23. Hota S, McGeer A. *Antivirals and the control of influenza outbreaks.* Clin Infect Dis 2007;45:1362-8.
24. Division de la santé publique et Direction générale des soins à domicile de longue durée Ministère de la Santé et des Soins de longue durée. *A guide to the control of respiratory infection outbreaks in long-term care homes.* Oct 2004. URL : [www.health.gov.on.ca/english/providers/pub/pubhealth/ltc\\_respoutbreak/ltc\\_respoutbreak.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/pub/pubhealth/ltc_respoutbreak/ltc_respoutbreak.pdf). Date de la dernière consultation : 9 novembre 2008.

## Appendice : Définition des infrastructures essentielles

Selon Sécurité publique Canada, les « infrastructures essentielles » du Canada sont les installations, réseaux, moyens et biens physiques et ceux de la technologie de l'information, dont la défaillance ou la destruction entraînerait de graves répercussions sur la santé, la sécurité ou le bien être économique des Canadiens et des Canadiennes, ou encore sur le bon fonctionnement des gouvernements du pays. Le tableau ci dessous énumère les dix secteurs visés par le Programme national de fiabilité des infrastructures essentielles\* et présente des exemples de sous secteurs pour chacun d'entre eux.

1. Énergie et services publics (systèmes de production d'énergie électrique, de gaz naturel et de pétrole ainsi que leurs réseaux de transport);
2. Technologie de l'information et des communications (systèmes, logiciel, matériel et réseaux de télécommunications et de radiodiffusion, y compris Internet);
3. Finances (opérations bancaires, valeurs mobilières et investissements);
4. Soins de santé (hôpitaux, établissements de soins de santé et de réserve de sang, laboratoires et produits pharmaceutiques);
5. Nourriture (sécurité, distribution, agriculture et industrie alimentaire);
6. Eau (eau potable et gestion des eaux usées);
7. Transports (voies aériennes, ferroviaires, maritimes et terrestres);
8. Sécurité (sécurité contre les armes chimiques, biologiques, radiologiques et nucléaires, matières dangereuses, recherche et sauvetage, secours d'urgence et barrages);
9. Gouvernement (services, installations, réseaux d'information, biens gouvernementaux et sites et monuments nationaux privilégiés);
10. Fabrication (base industrielle de la défense, industrie chimique).

Des plans nationaux de protection des infrastructures essentielles sont en train d'être établis. Il est possible qu'un certain nombre de provinces et de territoires utilisent des définitions modifiées des secteurs des infrastructures essentielles, mais les concepts restent essentiellement les mêmes.

\* Sécurité publique Canada. *À propos des infrastructures essentielles*. URL : <http://www.securitepublique.gc.ca/prg/em/nciap/about-fra.aspx> (date de la dernière consultation : 23 décembre 2008).