

## L'utilisation de médicaments antiviraux contre l'influenza : Un document de base pour les praticiens

Fred Y Aoki, M.D.<sup>1</sup>; Upton D Allen, MBBS<sup>2</sup>; H Grant Stiver, M.D.<sup>3</sup> Michel Laverdière M.D.<sup>4</sup>; Gerald A Evans, M.D.<sup>5</sup>

---

### INDEX

- I. OBJECTIF
  - II. DÉMARCHE
  - III. CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS
  - IV. LA MALADIE
    - A. Virus influenza
    - B. Aspects cliniques
    - C. Diagnostic clinique de l'influenza
  - V. TRAITEMENT DE L'INFLUENZA
    - A. Antiviraux, y compris l'utilisation hors indications
    - B. Avantages du traitement antiviral
    - C. Facteurs à prendre en considération dans le choix du traitement
      - 1. Sévérité de la maladie
      - 2. Présence de facteurs de risque ou de comorbidités
      - 3. Intervalle entre l'apparition de la maladie et le début du traitement antiviral
      - 4. Type d'influenza responsable de l'infection
    - D. Traitement des enfants
    - E. Traitement des patients immunodéficients
    - F. Traitement des patients avec une insuffisance rénale
    - G. Traitement des patientes enceintes
  - VI. RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT
    - A. Principes généraux
    - B. Traitement des adultes (sauf les femmes enceintes) avec atteinte peu sévère ou non compliquée
    - C. Traitement des adultes (sauf les femmes enceintes) avec atteinte modérément sévère, progressive, sévère ou présentant des complications, avec ou sans facteurs de risque
    - D. Traitement des nourrissons, des enfants et des jeunes avec atteinte peu sévère ou non compliquée
    - E. Traitement des nourrissons, des enfants et des jeunes avec atteinte modérément sévère, progressive, ou présentant des complications, avec ou sans facteurs de risque
    - F. Traitement des patients immunodéficients
    - G. Traitement des patients avec insuffisance rénale
    - H. Traitement des femmes enceintes
  - VII. RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE CHIMIOPROPHYLAXIE PAR RAPPORT À UN TRAITEMENT PRÉCOCE
    - 1. Classification des recommandations
    - 2. Signes cliniques justifiant des soins médicaux urgents chez les nourrissons, les enfants et les jeunes atteints d'influenza probable ou prouvé
    - 3. Groupes à risque et comorbidités prédisposant à influenza sévère
    - 4. Schémas pour l'oseltamivir et le zanamivir
    - 5. Schémas recommandés pour le traitement des patients avec insuffisance rénale
    - 6. Certains indicateurs d'immunodéficience
- RÉFÉRENCES
- ANNEXES
- A. Traitements avec oseltamivir et zanamivir des adultes (sauf les femmes enceintes) avec atteinte légère ou sans complications
  - B. Traitements à l'oseltamivir et au zanamivir des adultes (sauf les femmes enceintes) avec atteinte modérée, progressive, sévère ou présentant des complications
  - C. Traitements à l'oseltamivir et au zanamivir des enfants (moins de 18 ans) atteints d'influenza
  - D. L'oseltamivir et le zanamivir pour la prophylaxie ou le traitement précoce des personnes en contact étroit avec des patients infectés

---

<sup>1</sup>Professeur de médecine, de microbiologie médicale et de pharmacologie et thérapeutique à la faculté de médecine de l'Université du Manitoba, Winnipeg, Manitoba; <sup>2</sup>professeur, département de pédiatrie et Institut des politiques, de la gestion et de l'évaluation de la santé, scientifique principal associé à l'Institut de recherche, chef de la division des maladies infectieuses du département de pédiatrie à l'Hôpital pour Enfants Malades, Université de Toronto, Toronto, Ontario; <sup>3</sup>professeur émérite de médecine, division des maladies infectieuses, département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique; <sup>4</sup>professeur titulaire de microbiologie maladies infectieuses, Hôpital Maisonneuve Rosemont, Université de Montréal, Québec <sup>5</sup>professeur de médecine, de sciences biomédicales et moléculaires et de pathologie et médecine moléculaire, chef de la division des maladies infectieuses du département de médecine, Kingston General Hospital, Université Queen's, Kingston, Ontario

Correspondence: Dr Gerald A Evans, Division des maladies infectieuses, Département de médecine, salle 3013, Etherington Hall, 94, rue Stuart, Université Queen's, Kingston (Ontario) K7L 3N6. Téléphone : 613-533-6619, télécopieur : 613-533-6825, courriel : evansg@queensu.ca

## I. OBJECTIF

Le présent document vise à fournir des renseignements aux cliniciens quant à l'utilisation d'antiviraux pour la prévention et le traitement de l'influenza saisonnier. Il est offert en tant que document de base avec de brefs suppléments publiés au besoin pour décrire les nouveaux développements, et vise à remplacer la publication annuelle des lignes directrices.<sup>1,2</sup>

L'efficacité et l'innocuité des antiviraux ont été démontrées dans des essais contrôlés, mais l'importance clinique de prescrire des antiviraux pour traiter l'influenza saisonnier chez les adultes et les enfants par ailleurs en bonne santé a fait l'objet d'une certaine controverse.<sup>3</sup> Toutefois, chez les patients atteints d'influenza saisonnier ou pandémique et qui présentent un risque élevé de complications, l'oseltamivir par voie orale et le zanamivir en inhalation peuvent réduire les hospitalisations et l'oseltamivir peut réduire la mortalité.<sup>4</sup> Depuis août 2013, trois antiviraux sont homologués au Canada pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza: l'amantadine (par voie orale) et deux inhibiteurs de la neuraminidase, l'oseltamivir (par voie orale) et le zanamivir (poudre sèche pour inhalation). D'autres antiviraux sont offerts à l'échelle internationale (homologués ou expérimentaux), y compris les préparations intraveineuses d'oseltamivir, de zanamivir et de pérémivir. Ces médicaments ont été disponibles au Canada aux fins d'utilisation clinique dans certains cas particuliers, mais ne sont pas homologués actuellement. Un autre inhibiteur de la neuraminidase, le laninamivir, une poudre à action prolongée administrée par inhalation orale, a été approuvé au Japon comme traitement unidose contre l'influenza A et B.

Des recommandations relatives aux médicaments ou propres au virus seront publiées, au besoin, à titre de complément à ce document. D'autres aspects de la gestion de l'influenza, comme le diagnostic de laboratoire, le contrôle des infections, l'immunisation et les mesures non pharmacologiques, dépassent la portée de ce document.

Comme les virus de l'influenza saisonnier récemment en circulation (A H1N1, A H3N2, influenza B) affichent des taux de résistance élevés à l'amantadine, l'exposé qui suit est limité qu'aux inhibiteurs de la neuraminidase.

## II. DÉMARCHÉ

L'élaboration de ces lignes directrices origine du début de 2013 à partir de deux sources : les anciennes lignes directrices rédigées en 2012 par des membres (FA, UA, GS, GE) de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada) et la suggestion du groupe consultatif scientifique sur les antiviraux de l'Agence de la santé publique du Canada de créer des lignes directrices canadiennes générales quant à l'utilisation d'antiviraux contre l'influenza saisonnier. Le concept a ensuite été approuvé par le comité des lignes directrices de l'AMMI Canada. Une première ébauche a été co-rédigée par les auteurs (FA, UA, GS, GE). Par la suite, tous les auteurs ont examiné, révisé et approuvé le document avant sa soumission à l'Agence de la santé publique du Canada aux fins d'examen approfondi et de rétroaction. Le comité des lignes directrices de l'AMMI Canada a approuvé le document final avant sa soumission au *Journal* aux fins de publication.

## III. CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS

Un système de classification est utilisé pour classer les recommandations selon la qualité des évidences et la détermination des bienfaits par rapport aux effets néfastes, tel que décrit ci-dessous.<sup>5</sup> Dans les cas où il n'existe aucune preuve de haute qualité, mais que les bienfaits attendus l'emportent nettement sur les effets néfastes, la recommandation peut être fondée sur moins d'évidences. Consulter le tableau 1 pour connaître les catégories de preuve et leur lien avec les recommandations. Les catégories de recommandations peuvent changer au fur et à mesure que d'autres données sur l'efficacité sont publiées.

### Définitions de la force des évidences pour les recommandations

**Recommandation forte** : Les bienfaits de l'approche thérapeutique dépassent nettement les effets néfastes; la qualité des évidences est

**TABLEAU 1**

**CATÉGORIE Qualité des évidences en comparaison du rapport bienfaits-effets néfastes et classification des recommandations<sup>5</sup>**

Qualité des évidences	Prépondérance des bienfaits ou des effets néfastes	Équilibre entre les bienfaits et les effets néfastes
A. Études contrôlées, randomisées et bien conçues ou études diagnostiques sur les populations pertinentes	Recommandation forte	Option
B. Essais contrôlés randomisés ou études diagnostiques présentant des contraintes mineures; évidences incontestées provenant d'études d'observation	Recommandation	Option
C. Études d'observation (études cas-témoins ou études de cohorte)		
D. Opinion d'experts, études de cas, raisonnement découlant des principes de base	Option	Aucune recommandation
X. Situations exceptionnelles où il est impossible d'effectuer des études de validation et où la prépondérance des bienfaits ou des effets néfastes est évidente	Recommandation forte	Option
	Recommandation	

élevée (catégorie A), modérée (catégorie B) ou exceptionnelle (catégorie X).

**Recommandation** : Les bienfaits dépassent les effets néfastes, mais la qualité des évidences est modérée (catégorie B), faible (catégorie C) ou exceptionnelle (catégorie X).

**Option** : La qualité des évidences est très faible (catégorie D) ou des études bien menées (catégorie A, B ou C) montrent peu de bienfaits évidents.

**Aucune recommandation** : Il existe peu d'évidences pertinentes ou la qualité est très faible et l'équilibre entre les bienfaits et les effets néfastes n'est pas clair.

### Impact de la force des recommandations sur la pratique des cliniciens

**Les recommandations fortes** doivent être suivies à moins qu'il existe une raison claire et convaincante d'utiliser une autre approche.

**Les recommandations** doivent généralement être suivies, mais les cliniciens doivent rester attentifs aux nouveaux renseignements et aux préférences du patient.

**Une option** signifie qu'on peut faire preuve de souplesse dans la prise de décision relative au traitement en fonction du jugement du clinicien. La préférence du patient doit constituer un facteur d'influence important.

**Aucune recommandation** indique qu'il n'y a aucune contrainte relative à la prise de décision et que les cliniciens doivent rester attentifs aux nouvelles évidences qui viennent clarifier l'équilibre entre les bienfaits et les effets néfastes. La préférence du patient doit constituer un facteur d'influence important.

## IV. LA MALADIE

### A. Virus Influenza

Les souches d'influenza qui seront prédominantes au Canada pour une saison donnée sont imprévisibles. Leur identification et la connaissance de leur profil de sensibilité aux antiviraux sont essentielles à la prescription rationnelle d'antiviraux pour la prévention et le traitement de l'influenza étant donné que les profils de résistance in vitro des virus influenza correspondent généralement aux résultats cliniques. Des données pertinentes sont habituellement compilées chaque année à partir de différentes sources. Les professionnels de la santé peuvent obtenir des renseignements à jour sur les souches d'influenza en circulation par le programme Surveillance de l'influenza<sup>®6</sup>, sur la composition du vaccin antiinfluenza auprès du Comité consultatif national de

**TABLEAU 2**  
**Signes cliniques justifiant des soins médicaux urgents chez les nourrissons, les enfants et les jeunes atteints d'influenza probable ou prouvé**

Nourrissons et tout-petits (moins de 1 an et de 1 à 3 ans, respectivement)
Respiration rapide et difficulté à respirer
Peau bleutée ou changement de couleur de la peau
Ne boit pas suffisamment de liquides
Ne se réveille pas ou n'interagit pas
Est irritable au point de ne pas vouloir être tenu dans les bras
Les symptômes pseudogrippaux s'améliorent, mais réapparaissent ensuite avec de la fièvre et une mauvaise toux
Fièvre avec éruption cutanée
Crises d'épilepsie
Enfants et jeunes (plus de 3 ans à moins de 12 ans et de 12 à 18 ans, respectivement)
Respiration rapide, difficulté à respirer ou essouffement
Peau bleutée, expectorations colorées ou contenant du sang
Les symptômes pseudogrippaux s'améliorent, mais réapparaissent ensuite avec de la fièvre et une mauvaise toux
Confusion, apathie, altération de l'état de conscience
Vomissements sévères ou persistants
Fièvre avec éruption cutanée
Douleurs thoraciques ou abdominales graves
Crises d'épilepsie

l'immunisation<sup>7</sup> et sur la résistance aux antiviraux auprès des Centers for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>8</sup>

### B. Aspects cliniques

Les virus de l'influenza saisonnier partagent des caractéristiques cliniques semblables.

Les personnes infectées transmettent le virus aux sujets réceptifs par la voie des sécrétions du tractus respiratoire qui renferment le virus en suspension, et plus particulièrement par les gouttelettes en suspension dans l'air produites par la toux ou suite aux éternuements. Les contributions relatives des aérosols de fines particules et des vecteurs passifs dans la transmission de l'influenza sont incertaines. Le taux de reproduction de base [R0] (nombre moyen de cas secondaires transmis par un seul cas index à des personnes réceptives) varie entre 1,3 et 1,7.

La période d'incubation de l'influenza saisonnier de type A est d'un à quatre jours, avec une moyenne de deux jours.<sup>9</sup>

Chez les patients en bonne santé atteints d'une maladie non compliquée, le virus dans les sécrétions nasopharyngiennes est excrété à partir de 24 h (1 jour) avant l'apparition des symptômes, pour atteindre son apogée au cours des deux ou trois premiers jours de la maladie et régresser sur une période de cinq à sept jours, même s'il est communément admis que certaines personnes, particulièrement les jeunes enfants et les personnes immunodéficientes, peuvent excréter le virus pendant de plus longues périodes.<sup>9</sup> Aux fins de la prophylaxie post-exposition, la période de contagiosité s'étend d'un jour avant l'apparition des symptômes jusqu'à 24 h après la résolution de la fièvre.

La maladie causée par le virus de l'influenza peut être asymptomatique ou peu sévère sans complications, ou prendre la forme d'une infection des voies respiratoires supérieures spontanément résolutive, d'une maladie grave accompagnée de complications, dominée par l'exacerbation d'une comorbidité sous-jacente ou d'une grave infection virale des voies respiratoires inférieures (pneumonie) accompagnée ou non de la défaillance de plusieurs organes.<sup>9</sup>

Chez les adultes, l'influenza commence habituellement par de la fièvre, des symptômes respiratoires, comme de la toux ou un mal de gorge, et des symptômes systémiques, tels une myalgie, une arthralgie et des maux de tête. Des symptômes gastro-intestinaux, notamment de la diarrhée, sont parfois décrits parmi les manifestations de l'influenza saisonnier de type A.

Même si les caractéristiques cliniques habituelles de l'influenza apparaissent chez les enfants plus âgés et les jeunes, elles peuvent être atypiques chez ceux qui sont âgés de moins de 10 ans. En effet, chez les enfants âgés de moins de cinq ans, l'influenza est souvent non spécifique et il peut être difficile de le différencier d'une maladie causée par d'autres virus des voies respiratoires. Les jeunes nourrissons peuvent présenter un tableau septique. Les nourrissons âgés de moins de six mois sont plus susceptibles de présenter une rhinorrhée et une déshydratation qu'une toux et une pneumonie. L'on observe fréquemment une fièvre seule ou une fièvre accompagnée de déshydratation chez les nourrissons âgés de moins de trois mois.<sup>9</sup> Une maladie diarrhéique peut aussi être observée. Certains signes cliniques chez les nourrissons, les enfants et les jeunes justifient des soins médicaux urgents. Il est important de bien connaître ces signes (tableau 2).

Parmi les maladies graves des voies respiratoires inférieures, on retrouve la pneumonie virale diffuse, laquelle se développe souvent directement à partir de la progression des symptômes initiaux, et la pneumonie bactérienne secondaire, laquelle peut survenir après une période d'amélioration initiale. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) peut se développer plusieurs jours après l'apparition de la maladie. L'importance des infections bactériennes secondaires dans l'influenza est illustrée par le fait que parmi les cas mortels d'influenza A(H1N1)pdm09, une pneumonie bactérienne concomitante a été démontrée dans 26 à 38 % des cas.<sup>10</sup> Parmi les bactéries en cause l'on retrouve le *Streptococcus pneumoniae*, et le *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méthicilline (SARM).

Les complications pulmonaires de l'influenza observées chez les nourrissons, les enfants et les jeunes comprennent une pneumonie virale hémorragique sévère, une pneumonie bactérienne secondaire (causée par le *S. pneumoniae*, le *S. aureus* ou par le streptocoque du groupe A), une pneumonie virale et bactérienne mixte, une pneumonie virale localisée, une laryngo-trachéo-bronchite grave (croup) et l'exacerbation d'une maladie pulmonaire chronique. Les complications non pulmonaires comprennent une myosite aiguë, une myocardite ou une péricardite, un profil évocateur d'un choc toxique (en raison d'une infection bactérienne secondaire) et des complications neurologiques. Parmi ces dernières on retrouve les convulsions fébriles, un état de mal épileptique, l'encéphalite et l'encéphalopathie, le syndrome de Reye et le syndrome de Guillain-Barré.<sup>11</sup>

Les conditions qui augmentent le risque de complications défavorables attribuables à l'influenza chez les patients (y compris les nourrissons, les enfants et les jeunes) sont présentées dans le tableau 3, lequel est adapté du Comité consultatif national de l'immunisation du Canada<sup>12</sup> et incorpore les données récemment publiées.<sup>13</sup>

### C. Diagnostic clinique de l'influenza

L'exactitude du diagnostic clinique varie considérablement. Toutefois, lorsque l'influenza circule dans la communauté, la présence de toux et d'une fièvre de 37,8 °C ou plus chez des adultes habituellement en bonne santé correspond à une valeur prédictive positive de 86,8 % en faveur d'un diagnostic d'influenza confirmé en laboratoire, bien que la valeur prédictive négative soit faible à 39,3 %.<sup>14</sup> Chez les jeunes adultes en bonne santé non immunisés, la combinaison d'une fièvre de 37,8 °C ou plus et d'au moins un symptôme respiratoire (mal de gorge, toux ou symptômes nasaux) et un symptôme constitutionnel (myalgie, maux de tête, sueurs, frissons ou fatigue) correspond à un influenza confirmée en laboratoire dans 60 à 71 % des cas.<sup>14,15,16</sup> Chez les patients immunisés de 60 ans et plus, la combinaison d'une fièvre, d'une toux et une apparition aiguë des symptômes représente une valeur prédictive d'un diagnostic d'influenza confirmé en laboratoire de 44 %.<sup>17</sup>

Le diagnostic d'influenza au moyen de critères cliniques s'avère plus problématique chez les nourrissons et les jeunes enfants que chez les adultes étant donné qu'ils ne peuvent décrire leurs symptômes aussi facilement et que les signes et les symptômes d'influenza dans cette catégorie de patients sont souvent non spécifiques. Les études qui évaluent la sensibilité et la spécificité d'un diagnostic clinique d'influenza

chez les enfants comparativement à un test de référence en laboratoire sont limitées.<sup>18</sup> Les observations courantes de fièvre, de toux et de rhinorrhée ne permettent pas de faire la différence entre un influenza et une maladie causée par d'autres virus des voies respiratoires. Par conséquent, pour diagnostiquer l'influenza chez un patient et pour prendre une décision quant au traitement, les praticiens doivent savoir si le virus d'influenza circule dans leur communauté et s'appuyer sur l'évaluation clinique du patient, en tenant compte des facteurs qui peuvent influencer le tableau clinique, tels que le bas âge et l'âge avancé, les comorbidités et l'immuno-compétence du patient.

## V. TRAITEMENT DE L'INFLUENZA

### A. Antiviraux

Ce document décrit certaines des utilisations pour le zanamivir et l'oseltamivir qui ne font pas partie des approbations par Santé Canada, tel qu'indiquées dans les monographies de produit canadiennes en date d'août 2013.

1. Oseltamivir – L'inhibiteur de neuraminidase oseltamivir (Tamiflu®) est autorisé par Santé Canada pour le traitement de l'influenza de type A et B non compliqué chez les patients d'un an ou plus et qui sont symptomatiques depuis deux jours ou moins. L'oseltamivir est également autorisé au Canada pour la prévention de l'influenza de type A et B chez les adultes et les enfants d'un an ou plus qui sont en contact étroit avec une personne présentant des symptômes caractéristiques de l'influenza. Aux États-Unis, l'oseltamivir est également approuvé pour le traitement de l'influenza chez les nourrissons âgés de deux semaines ou plus.<sup>19</sup>

L'oseltamivir est présenté sous forme de phosphate d'oseltamivir en gélules de 30 mg, 45 mg ou 75 mg ou en suspension de 6 mg/mL ou de 12 mg/mL. L'oseltamivir par voie intraveineuse peut être obtenu dans le cadre d'essais cliniques (si offerts) ou dans des circonstances précises grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/index-fra.php>).

Le phosphate d'oseltamivir est bien absorbé et largement transformé par les cellules hépatiques et les cellules épithéliales de l'intestin en carboxylate d'oseltamivir, qui est la molécule antivirale active. Il est éliminé presque complètement sous forme inchangée dans l'urine par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire rénale.<sup>20</sup>

Le carboxylate d'oseltamivir présente peu de risque d'interactions médicamenteuses en partie en raison du manque de transformation métabolique supplémentaire, tel que confirmé par un nombre limité d'études cliniques.

Les influenza B sont environ 10 à 20 fois moins sensibles au carboxylate d'oseltamivir que les virus influenza A<sup>20</sup> et cette caractéristique *in vitro* peut expliquer les différences dans l'efficacité clinique de l'oseltamivir observées lors du traitement des infections causées par les virus influenza A et B chez les enfants<sup>21,22</sup> et les adultes.<sup>23</sup>

Les schémas de traitement et de prophylaxie avec l'oseltamivir et le zanamivir pour les adultes et les enfants en fonction de l'âge et du poids sont détaillés dans le tableau 4.<sup>24</sup> Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses pour les adultes obèses.<sup>25</sup> Il est conseillé de réduire la dose pour des raisons pharmacocinétiques chez les personnes présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min, même si le médicament possède une grande marge d'innocuité et ne produit pas d'effets indésirables graves liés à la dose. On recommande de réduire la dose chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale, tel qu'indiqué dans le tableau 5.<sup>26-29</sup>

Chez les adultes, l'oseltamivir par voie orale est généralement bien toléré. Des nausées ou des vomissements d'intensité légère et rapidement réversibles ont été observés environ 5 à 10 % plus souvent chez les personnes prenant l'oseltamivir que chez celles qui prenaient le placebo. Les nausées et des vomissements sont plus courants chez les jeunes adultes qui prennent 150 mg deux fois par jour (f.p.j.) (12 à 15 %) que chez ceux qui prennent 75 mg deux fois par jour (8 à 11 %) par rapport au placebo (3 à 7 %).<sup>20</sup> Aucun autre effet secondaire est survenu plus fréquemment chez les sujets recevant l'oseltamivir que chez les sujets recevant un placebo. Les virus influenza de type A et B

causent rarement des symptômes du système nerveux central, y compris des convulsions et un coma.<sup>30</sup> Une relation de cause à effet entre l'oseltamivir et de tels effets indésirables ou un éventail plus large d'effets, y compris le délire accompagné d'hallucinations, a été suspectée, mais n'a pas été formellement établie.<sup>31,32</sup> Une surveillance étroite des patients est conseillée.

Pour les adultes atteints de l'influenza saisonnier depuis moins de 36 heures, il semble n'y avoir aucun bienfait à combiner l'oseltamivir et le zanamivir.<sup>33</sup> L'administration de doses plus élevées d'oseltamivir à des patients sévèrement atteints d'influenza n'est pas justifiée. L'analyse préliminaire d'une comparaison aléatoire de 150 mg 2 f.p.j. et de 75 mg 2 f.p.j. d'oseltamivir pour le traitement des patients gravement atteints par les virus de l'influenza, y compris les virus A(H1N1)pdm09, a suggéré que la dose plus élevée était sécuritaire, mais n'offrait aucun avantage par rapport au schéma posologique standard, tel que supporté par les réductions de l'excrétion virale au jour 5 de traitement.<sup>34</sup> L'oseltamivir a été utilisé pour traiter les patients sévèrement atteints durant la pandémie de influenza H1N1 de 2009. Une telle utilisation comprenait un traitement à doses plus élevées administré pendant des périodes plus longues que le schéma approuvé de 75 mg 2 f.p.j. pendant cinq jours. Chez les patients sous ventilation mécanique gravement atteints par l'influenza A(H1N1)pdm09, l'oseltamivir administré au moyen d'un tube gastrique a été bien absorbé, produisant des concentrations plasmatiques supérieures à la concentration inhibitrice du virus influenza A.<sup>35</sup>

Il existe des données concernant l'innocuité et l'efficacité de l'oseltamivir chez les enfants âgés d'un an ou plus.<sup>36</sup> Les données pharmacocinétiques montrent qu'une dose de 2 mg/kg deux fois par jour a entraîné une exposition au médicament, avec une tolérabilité et une efficacité comparables à celles observées chez des adultes ayant reçu environ 1 mg/kg deux fois par jour. Dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé par placebo, une suspension liquide s'est révélée sécuritaire et bien tolérée chez des enfants en bonne santé âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans.<sup>36</sup> Des vomissements se sont produits chez 14,3 % des enfants ayant reçu 10 doses de 2 mg/kg 2 f.p.j. d'oseltamivir (maximum de 100 mg/dose) et chez 8,5 % des enfants ayant reçu le placebo. Les taux d'abandon du traitement en raison des effets indésirables étaient semblables, à 1,8 % et 1,1 %, respectivement.<sup>36</sup>

L'innocuité et l'efficacité de l'oseltamivir chez les nourrissons de moins d'un an n'ont pas été déterminées. Il s'agit clairement d'un domaine pour lequel d'autres recherches sont nécessaires. Un avertissement a été émis en raison de décès observés chez des souris âgées de sept jours ayant reçu des doses extrêmement élevées d'oseltamivir.<sup>37</sup> Ces animaux avaient reçu une dose correspondant à environ 250 fois la dose recommandée pour les enfants. Les concentrations du promédicament dans le cerveau équivalaient à 1 500 fois celles des animaux adultes exposés à la même dose. En conséquence, on a estimé que l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique pouvait avoir entraîné la toxicité chez ces animaux. Selon l'âge des animaux et le niveau de développement de leur barrière hémato-encéphalique, on a estimé que l'équivalent chez les humains correspondait aux nourrissons âgés de moins d'un an. Toutefois, des observations récentes provenant du Japon n'ont révélé aucune toxicité du système nerveux central chez des nourrissons âgés de moins d'un an et traités avec l'oseltamivir.

En novembre 2005, des effets neuropsychiatriques et des décès chez des enfants japonais ayant reçu de l'oseltamivir furent signalés. La FDA américaine a examiné les renseignements disponibles et a conclu que ce signalement accru d'effets neuropsychiatriques chez les enfants japonais était probablement lié à une observation axée sur l'encéphalopathie associée à l'influenza, à une utilisation importante de l'oseltamivir au sein de cette population qui coïncidait avec une période de surveillance intensive des effets indésirables du médicament.<sup>38</sup> Elle n'a pas été en mesure d'établir une relation de cause à effet entre l'oseltamivir et les décès signalés chez les enfants. Il convient de noter que les décès se sont produits chez des enfants âgés de deux ans ou plus, mais l'âge des enfants ayant connu des manifestations neuropsychiatriques n'a pas été révélé.<sup>39</sup>



Interactions médicamenteuses : Les interactions suite à l'administration concomitante de l'oseltamivir avec d'autres médicaments sont peu probables étant donné que l'oseltamivir est largement éliminé sous forme inchangée dans l'urine par la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire rénale d'un transporteur d'anions, et qu'il ne cause aucun effet indésirable lié à la dose, même à des doses élevées.<sup>20</sup>

2. Zanamivir – Le zanamivir (Relenza®) est autorisé par Santé Canada pour le traitement de l'influenza A et B sans complications chez les patients âgés de sept ans ou plus qui ont des symptômes depuis deux jours ou moins. Il est également autorisé pour la prévention de l'influenza A et B chez les patients âgés de sept ans ou plus.

*In vitro*, les virus influenza A et B sont sensibles au zanamivir.<sup>40</sup> Au cours d'études d'observation sur les enfants et les jeunes adultes atteints d'une infection causée par les virus influenza A ou B traités par l'oseltamivir ou le zanamivir, aucune différence dans la durée de la fièvre entre les traitements n'a été relevée chez les jeunes enfants âgés de 4 à 16 ans.<sup>22</sup> Cependant, chez les enfants plus âgés et les adultes (âge moyen [ $\pm$  écart-type (É.T.)] de  $15 \pm 12$  ans) atteints d'une infection par le virus influenza B, la durée de la fièvre était relativement moindre chez les personnes traitées par le zanamivir comparativement à l'oseltamivir.<sup>23</sup> Au cours d'une étude d'observation restreinte sur l'efficacité du zanamivir auprès de personnes d'un âge non précisé aucune différence quant à la durée de la fièvre été observée entre les personnes atteintes du virus influenza A et les personnes atteintes du virus influenza B.<sup>41</sup>

Il n'y a aucune donnée disponible sur les effets comparatifs de l'oseltamivir et du zanamivir dans le traitement de l'infection par le virus influenza B chez les adultes plus âgés et chez les individus faisant partie des groupes à risque élevé.

Le zanamivir est commercialisé sous forme de poudre dans un dispositif d'inhalation exclusif qui administre 5 mg de zanamivir par inhalation.<sup>40</sup> Environ 80 % d'une dose inhalée est déposée dans la muqueuse des voies respiratoires supérieures et 13 % dans les bronches et les poumons, où elle exerce son effet antiviral. De 10 % à 20 % du médicament inhalé est absorbé et éliminé sous forme inchangée dans l'urine.

Une réduction de la posologie est requise dans aucune catégorie de patients. On a signalé des cas de patients sous ventilation mécanique atteints de l'influenza A(H1N1)pdm09 ayant été traités par une solution composée d'eau et de poudre de zanamivir pour inhalation administrée par nébulisation, qui provoqua des bronchospasmes et l'obstruction des filtres du ventilateur.<sup>42</sup>

Les préparations intraveineuses de zanamivir font l'objet de recherches cliniques, mais ne sont pas autorisées aux fins d'utilisation au Canada. Le zanamivir par voie intraveineuse peut être obtenu dans le cadre d'essais cliniques (si offerts) ou dans des circonstances précises grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/index-fra.php>).

Le zanamivir est sécuritaire et bien toléré comme le montrent les études qui ne révèlent aucun effet indésirable après l'injection intraveineuse de 1 200 mg par jour chez des volontaires adultes pendant cinq jours.<sup>43</sup> Même si on recommande aux praticiens de surveiller les bronchospasmes chez les patients traités par le zanamivir, lors d'une étude sur le zanamivir en inhalation administré une fois par jour pour la prophylaxie des membres de la famille de cas index, il n'y a eu aucune hausse de l'exacerbation de l'asthme chez les asthmatiques ayant reçu le zanamivir (6 %) par rapport aux personnes qui ont reçu le placebo (11 %).<sup>44</sup> Un autre essai contrôlé par placebo à double insu sur le traitement au zanamivir de l'influenza chez des patients âgés de 12 à 88 ans (moyenne d'âge de 38 ans) atteints d'asthme ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) n'a révélé aucune incidence accrue de bronchospasme parmi le groupe qui prenait le zanamivir.<sup>45</sup> En réalité, les débits expiratoires de pointe du matin et du soir ont augmenté de manière importante parmi le groupe qui prenait le zanamivir.<sup>46</sup> Malgré ces données, on a signalé des bronchospasmes aigus chez des patients prenant du zanamivir; c'est pourquoi l'Advisory Committee on Immunization Practices des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis recommande de faire

**TABLEAU 3**  
**Groupes à risque et comorbidités prédisposant à un influenza sévère (adapté des références 12 et 13)**

- Asthme et autres maladies pulmonaires chroniques, y compris la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique, la bronchite chronique et l'emphysème
- Maladies cardiovasculaires (à l'exception de l'hypertension isolée; y compris les cardiopathies congénitales ou acquises comme une insuffisance cardiaque congestive et une coronaropathie symptomatique)
- Tumeur maligne
- Insuffisance rénale chronique
- Diabète sucré ou autres maladies métaboliques
- Hémoglobinopathies, comme une drépanocytose
- Immunosuppression ou immunodéficience attribuable à une maladie (p. ex., infection par le VIH, notamment si la numération des lymphocytes T-CD<sub>4</sub> est inférieure à  $200 \times 10^6/L$ ) ou d'origine iatrogène, c'est-à-dire attribuable à un médicament
- Maladies neurologiques et troubles neurodéveloppementaux qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires (dysfonction cognitive, lésion de la moelle épinière, troubles convulsifs, troubles neuromusculaires, paralysie cérébrale, troubles métaboliques)
- Enfants de moins de 5 ans\*
- Personnes de 65 ans et plus
- Résidents de maisons de soins de santé ou d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit l'âge
- Femmes enceintes et qui viennent d'accoucher (jusqu'à quatre semaines après l'accouchement), quelle que soit l'issue de la grossesse
- Personnes de moins de 18 ans qui suivent un traitement prolongé à l'aspirine
- Obésité correspondant à un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 ou un IMC supérieur à 3 valeurs au-dessus de la moyenne selon l'âge et le sexe
- Autochtones

\* Les enfants âgés de deux à quatre ans présentent également un taux de complications plus élevé que les enfants plus âgés, mais plus faible que celui des enfants de moins de deux ans.

preuve de prudence dans l'utilisation du zanamivir chez les patients atteints d'asthme et de MPOC; on suggère que le patient dispose d'un bronchodilatateur de courte action durant le traitement.

Interactions médicamenteuses : Des interactions entre le zanamivir et les autres médicaments administrés conjointement par voie systémique sont peu probables et ne devraient pas se produire en raison de l'absorption minimale du zanamivir après l'inhalation orale.<sup>40</sup>

3. Polythérapie – L'utilité clinique de la polythérapie pour le traitement de l'influenza demeure incertaine. Une étude de cohorte rétrospective a comparé une combinaison de trois médicaments (l'oseltamivir, l'amantadine et la ribavirine) avec l'oseltamivir par voie orale chez les adultes atteints d'un influenza sévère nécessitant une ventilation mécanique.<sup>47</sup> Les deux schémas ont obtenu une efficacité semblable quant à la réduction de la mortalité. Une étude de modélisation utilisant trois antiviraux possédant des mécanismes d'action différents semble indiquer que cette stratégie thérapeutique pourrait retarder davantage l'apparition d'une résistance qu'un traitement au moyen d'un seul inhibiteur du virus influenza.<sup>48</sup>

### B. Avantages du traitement antiviral

Il a été démontré au cours d'essais cliniques contrôlés que le traitement par inhibiteurs de la neuraminidase chez les patients atteints d'une infection causée par le virus de l'influenza saisonnier réduisait chez les adultes et les enfants de plus d'un an et normalement en bonne santé, la durée et la gravité d'un influenza, non compliqué confirmée en laboratoire, et principalement causé par les virus grippaux de type A.<sup>3,49</sup> Une méta-analyse a conclu que ces médicaments semblent réduire le nombre total de complications liées à l'influenza, mais sans distinction

**TABEAU 4**  
**Traitement de l'influenza avec l'oseltamivir et le zanamivir (schémas de traitement adaptés de la référence 24) L'utilisation de médicaments antiviraux contre l'influenza : Un document de base pour les praticiens**

Médicament		Traitement (5 jours)	Chimioprophylaxie (10 jours)
<b>Oseltamivir<sup>1</sup></b>			
<b>Adultes</b>			
		75 mg deux fois par jour	75 mg une fois par jour
<b>Enfants ≥ 12 mois</b>			
Poids corporel (kg)	Poids corporel (lb)		
≤ 15 kg	≤ 33 lb	30 mg deux fois par jour	30 mg une fois par jour
> 15 à 23 kg	> 33 à 51 lb	45 mg deux fois par jour	45 mg une fois par jour
> 23 à 40 kg	> 51 à 88 lb	60 mg deux fois par jour	60 mg une fois par jour
> 40 kg	> 88 lb	75 mg deux fois par jour	75 mg une fois par jour
<b>Enfants de 3 mois à &lt; 12 mois<sup>2*</sup></b>			
		3 mg/kg/dose deux fois par jour	3 mg/kg/dose une fois par jour
<b>Enfants &lt; 3 mois<sup>3*</sup></b>			
		3 mg/kg/dose deux fois par jour	Non recommandé à moins que la situation soit jugée critique en raison de données limitées sur l'utilisation au sein de ce groupe d'âge.

\*Veuillez noter que les antiviraux ne sont pas autorisés au Canada pour le traitement de routine de l'influenza saisonnier chez les nourrissons de moins d'un an. Une telle utilisation peut être envisagée au cas par cas.

**Zanamivir<sup>4</sup>**

		Adultes	
		10 mg (deux inhalations de 5 mg) deux fois par jour	10 mg (deux inhalations de 5 mg) une fois par jour
<b>Enfants (≥ 7 ans)</b>			
		10 mg (deux inhalations de 5 mg) deux fois par jour	10 mg (deux inhalations de 5 mg) une fois par jour

1. L'oseltamivir est administré par voie orale sans égard aux repas, même si son administration à l'heure des repas peut en améliorer la tolérance gastro-intestinale. L'oseltamivir est offert sous forme de gélules de 30 mg, 45 mg et 75 mg et sous forme de poudre pour suspension orale qui est reconstituée afin de fournir une concentration finale de 6 mg/mL ou 12 mg/mL. Si la suspension orale commerciale n'est pas disponible, on peut ouvrir les gélules et mélanger le contenu dans un liquide sucré pour masquer le goût amer ou faire préparer une suspension dans une pharmacie de détail.

Lorsqu'ils exécutent les ordonnances à partir de la présentation commerciale de l'oseltamivir (TAMIFLU) en poudre pour suspension orale (6 mg/mL ou 12 mg/mL), les pharmaciens doivent s'assurer que les unités de mesure figurant sur l'ordonnance correspondent à celles du dispositif de dosage.

2. Une dose calculée en fonction du poids est préférable. Toutefois, si le poids est inconnu, il peut être nécessaire d'administrer une dose par rapport à l'âge pour le traitement de l'influenza (donner deux doses par jour) ou la prophylaxie (donner une dose par jour) chez les nourrissons nés à terme de moins d'un an : 0 à 3 mois = 12 mg par dose pour le traitement (pas la prophylaxie); 3 à 5 mois = 20 mg par dose; 6 à 11 mois = 25 mg par dose.

3. Les recommandations posologiques actuelles selon le poids ne visent pas les nourrissons prématurés. Ceux-ci peuvent présenter une clairance plus lente de l'oseltamivir en raison de l'immaturation de leur fonction rénale et les doses recommandées pour les nourrissons nés à terme peuvent donner lieu à de très fortes concentrations du médicament au sein de ce groupe d'âge. Des données très limitées provenant d'une étude de cohorte sur les nourrissons prématurés ont démontré que les concentrations d'oseltamivir chez les nourrissons prématurés ayant reçu 1 mg/kg de poids corporel deux fois par jour étaient semblables à celles observées chez les nourrissons nés à terme qui avaient reçu les doses thérapeutiques recommandées (3 mg/kg de poids corporel deux fois par jour). Les concentrations de médicaments observées variaient grandement chez les nourrissons prématurés. Les recommandations publiées par l'Infectious Disease Society of America (IDSA) en 2011 à l'égard de la pneumonie pédiatrique indiquent d'administrer 2 mg/kg/jour divisés en deux doses par jour. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour recommander une dose précise d'oseltamivir chez les nourrissons prématurés; il est fortement conseillé de consulter un infectiologue ou un pharmacien clinicien.

4. Le zanamivir est administré par inhalation au moyen du dispositif « Diskhaler » breveté distribué avec le médicament. Le zanamivir est une poudre sèche, et non un aérosol; il ne faut donc pas l'administrer à l'aide d'un nébuliseur, d'un ventilateur ou d'autres dispositifs habituellement utilisés pour administrer des médicaments sous forme de solutions en aérosol. Le zanamivir n'est pas recommandé pour les personnes atteintes d'une maladie respiratoire chronique, comme l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique, puisqu'il accroît le risque de bronchospasme.

entre les complications sévères et non sévères.<sup>50</sup> Il a été démontré que les inhibiteurs de la neuraminidase réduisaient la fréquence de l'otite moyenne compliquant l'influenza chez les enfants.<sup>49</sup> Le traitement par inhibiteurs de la neuraminidase chez les patients hospitalisés atteints d'influenza saisonnier peut réduire la durée de l'hospitalisation et la mortalité.<sup>51</sup>

Dans un certain nombre d'études observationnelles de patients atteints de l'influenza A(H1N1)pdm09, on a signalé que le traitement par inhibiteurs de la neuraminidase, principalement l'oseltamivir, réduisait la progression et la gravité de la maladie chez la population générale ainsi que chez les groupes vulnérables. Ces groupes comprennent les femmes enceintes et les receveurs de greffe d'organe solides.<sup>52</sup>

Tel que mentionné précédemment, les données *in vitro* et les données cliniques disponibles proviennent d'études observationnelles,<sup>21-23</sup> et non d'essais cliniques contrôlés randomisés. Il porte à penser que le zanamivir en inhalation peut être plus efficace que l'oseltamivir par voie orale pour le traitement de l'infection par le virus de type B chez les enfants plus âgés, mais non chez les plus jeunes.

Le zanamivir par voie intraveineuse de 600 mg 2 f.p.j. s'est avéré efficace pour la prévention expérimentale de l'infection par le virus influenza A chez les humains<sup>53</sup> et le traitement de la pneumonie causée par l'influenza A(H1N1)pdm09 résistant à l'oseltamivir.<sup>54,55</sup> Il s'avéra également utile dans le traitement de patients gravement atteints par l'influenza A(H1N1)pdm09.<sup>56</sup> Selon ces données, le zanamivir par voie intraveineuse est recommandé pour le traitement antiviral des patients gravement atteints d'un influenza suspecté ou confirmé résistant à l'oseltamivir et qui ne sont pas en mesure d'utiliser le dispositif d'inhalation.

Tant qu'un certain nombre de pathogènes viraux des voies respiratoires pourront causer un syndrome pseudogrippal, il y aura toujours des personnes qui recevront un traitement médicamenteux contre l'influenza même si leur syndrome n'est pas causé par le virus de l'influenza. À l'heure actuelle, il n'existe pas de données qui laissent entendre qu'un tel traitement est écologiquement nuisible. Étant donné que les inhibiteurs de la neuraminidase sont des inhibiteurs propres à la neuraminidase du virus de l'influenza seulement, il est peu

**TABLEAU 5**  
**Schémas recommandés concernant l'oseltamivir pour la prévention et le traitement des patients adultes atteints d'une insuffisance rénale (26 à 29, monographie de produit canadienne de Tamiflu®, 2012)**

Clairance de la créatinine	Traitement pour 5 jours	Prophylaxie jusqu'à ce que l'écllosion soit terminée
> 60 mL/min	75 mg deux fois par jour	75 mg une fois par jour
> 30-60 mL/min	75 mg une fois par jour OU 30 mg de suspension deux fois par jour OU une gélule de 30 mg deux fois par jour	75 mg un jour sur deux ou 30 mg une fois par jour
10-30 mL/min	30 mg une fois par jour	30 mg un jour sur deux
< 10 mL/min (insuffisance rénale)*	Une dose unique de 75 mg pour la durée de la maladie	Aucune donnée
Patients dialysés*	Hémodialyse à faible débit : 30 mg après chaque séance de dialyse	30 mg après une séance de dialyse sur deux
	Hémodialyse à haut débit : 75 mg après chaque séance de dialyse	Aucune donnée
	Dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) : 30 mg une fois par semaine	30 mg une fois par semaine
	Épuration extra-rénale continue (EERC) à haut débit : 30 mg par jour ou 75 mg tous les deux jours	Aucune donnée

Le schéma posologique suivant a été proposé pour les enfants selon des données limitées (29) :

Chez les enfants de plus d'un an, après une séance d'hémodialyse sur deux :

- 7,5 mg pour les enfants pesant >15 kg
- 10 mg pour les enfants pesant entre 16 et 23 kg
- 15 mg pour les enfants pesant entre 24 et 40 kg
- 30 mg pour les enfants pesant > 40 kg

Même si ce tableau peut fournir un guide de pratique clinique, il est fortement recommandé de consulter un infectiologue ou un pharmacien clinicien.

\*L'expérience de l'utilisation de l'oseltamivir chez les patients atteints d'insuffisance rénale est limitée. Ces schémas ont été proposés en fonction des données limitées disponibles. 27, 28, 29 Il est recommandé de consulter un infectiologue ou un pharmacien clinicien.

probable que de tels traitements engendrent une résistance chez d'autres micro-organismes. De plus, les virus de l'influenza ne font pas partie de la flore normale des humains.

### C. Facteurs à prendre en considération dans le choix du traitement

Les indications pour le traitement peuvent s'articuler autour des facteurs suivants :

1. la sévérité de la maladie;
2. la présence de facteurs de risque ou de comorbidités;
3. l'intervalle entre l'apparition de la maladie et le diagnostic;
4. le type d'influenza vraisemblablement responsable de l'infection (voir la section III).

#### 1. Sévérité de la maladie

Des définitions des différentes maladies cliniques causées par les virus de l'influenza ont été adaptées à partir de celles publiées par les CDC<sup>57</sup>.

- La **maladie peu sévère ou sans complications** est caractérisée par des symptômes typiques tels que de la fièvre (même si ce n'est pas toujours le cas chez toutes les personnes qui ont l'influenza, particulièrement celles en bas âge ou d'âge avancé), de la toux, un mal de gorge, une rhinorrhée, des douleurs musculaires, des maux de tête, des frissons, des malaises, parfois de la diarrhée et des vomissements, mais pas d'essoufflement et peu de changement associé aux problèmes de santé chroniques pré-existants.
- La **maladie modérément sévère ou progressive** est caractérisée par des symptômes typiques ainsi que par des signes ou des symptômes laissant présager davantage une certaine sévérité: douleurs thoraciques, mauvaise oxygénation (p. ex., tachypnée, hypoxie, respiration laborieuse), insuffisance cardiopulmonaire (p.ex., hypotension artérielle), atteintes du système nerveux central (p. ex., confusion, altération de l'état mental), déshydratation grave ou exacerbation des maladies chroniques (p. ex., asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, insuffisance rénale chronique, diabète ou maladie cardiovasculaire).
- La **maladie sévère ou présentant des complications** est caractérisée par des signes de maladie des voies respiratoires inférieures (p. ex.,

hypoxie nécessitant de l'oxygène d'appoint, radiographie pulmonaire anormale, ventilation mécanique) des anomalies du système nerveux central (encéphalite, encéphalopathie), des complications liées à une hypotension artérielle (choc, défaillance d'organe), une myocardite ou une rhabdomyolyse, ou une infection bactérienne secondaire invasive selon les analyses en laboratoire ou les signes cliniques (p. ex., fièvre élevée persistante et autres symptômes au-delà de trois jours).

#### 2. Présence de facteurs de risque ou de comorbidités

- Les patients qui présentent des facteurs de risque comme l'âge, l'origine ethnique ou des comorbidités ont été identifiés comme étant plus susceptibles de développer des complications liées à l'influenza selon la vaste expérience acquise au cours des éclussions de l'influenza saisonnier et l'expérience récente pendant la pandémie de l'influenza A(H1N1)pdm09 (voir le tableau 3).

Malgré l'association des problèmes médicaux susmentionnés aux facteurs de risque d'un influenza sévère, 20 à 40 % des patients gravement atteints par l'influenza A(H1N1)pdm09 et admis aux unités de soins intensifs étaient des personnes auparavant en bonne santé qui n'appartenaient à aucun groupe à risque élevé de sévérité. Le corollaire est que les praticiens doivent être vigilants dans leur évaluation des personnes habituellement en bonne santé chez qui l'influenza saisonnier semble léger, mais qui peut être en voie de progresser.

#### 3. Intervalle entre l'apparition de la maladie et le début du traitement antiviral

Le début du traitement avec des inhibiteurs de la neuraminidase 36 à 48 heures après l'apparition de la maladie est efficace dans l'influenza saisonnier non compliqué chez les adultes et les enfants normalement en bonne santé. Des bienfaits maximaux sont obtenus si le traitement est commencé le plus tôt possible après l'apparition des symptômes.<sup>49,58</sup> Par conséquent, l'objectif est de débiter le traitement dans les 12 heures suivant l'apparition de la maladie.

#### 4. Type d'influenza probablement responsable de l'infection

Les praticiens doivent tenir compte des rapports du programme *Surveillance de l'influenza* de l'Agence de la santé publique du Canada

**TABLEAU 6**  
**Certains marqueurs des états d'immunodéficience**

Marqueurs de laboratoire	États cliniques	Marqueurs liés au traitement
Risque important	Risque important, mais variable en raison de l'hétérogénéité des états cliniques	Risque important, mais variable en raison de l'hétérogénéité de la nature et de l'intensité des traitements
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie sévère ( nombre absolu de neutrophiles (NAN) &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) ou</li> <li>• Lymphopénie sévère ( nombre absolu de lymphocytes (NAL) &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personnes présentant une tumeur maligne recevant une chimiothérapie cytotoxique</li> <li>• Patients atteints de leucémie aiguë</li> <li>• Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)</li> <li>• Receveurs de greffe d'organe solide (GOS) (p. ex., poumon, cœur, rein)</li> <li>• Personnes atteintes d'immunodéficience congénitale</li> <li>• Personnes atteintes d'immunodéficience acquise (p. ex., infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), dysglobulinémie plasmocytaire, tumeurs malignes des lymphocytes B)</li> <li>• Personnes atteintes d'une maladie rhumatismale ou d'un trouble auto-immun (p. ex., polyarthrite rhumatoïde [PR] ou lupus érythémateux disséminé [LED])</li> <li>• Personnes atteintes de maladies gastro-intestinales (GI) qui reçoivent des médicaments immunosuppresseurs (p. ex., maladie inflammatoire chronique de l'intestin [MICI])</li> <li>• Personnes subissant une dialyse rénale</li> <li>• Personnes atteintes d'asthme ou de MPOC sous corticothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents de traitements contemporains myélosuppresseurs ou immunosuppresseurs notamment :</li> <li>• une corticothérapie<sup>71</sup> (c.-à-d. chez les patients adultes, une dose cumulative supérieure à 700 mg de prednisone ou l'équivalent, de façon continue et au moment de l'évaluation clinique; chez les patients pédiatriques, 72 mg/kg ou plus par jour de prednisone ou l'équivalent, ou 20 mg/jour ou plus s'ils pèsent plus de 10 kg, administrés pendant 14 jours ou plus)</li> <li>• un traitement cytotoxique*</li> <li>• des traitements immunomodulateurs**</li> </ul>

\*Les exemples de traitement cytotoxique sont notamment les suivants :

les *anthracyclines*, comme la doxorubicine ou l'épirubicine; les *analogues de la purine*, comme l'azathioprine, la thioguanine, la mercaptopurine, la fludarabine, la pentostatine ou la cladribine; les *analogues de la pyrimidine*, comme le fluorouracile, la cytarabine, la capécitabine ou la gemcitabine; les *agents antifoliques*, comme le méthotrexate ou le pemetrexed; les *agents alcoylants*, comme les moutardes azotées (cyclophosphamide ou ifosphamide), les nitrosourées (carmustine, lomustine, semustine, streptozotocine) et les analogues du platine (cisplatine, carboplatine ou oxaliplatine); les *taxanes* (docétaxel, paclitaxel); les *inhibiteurs de la topoisomérase I* (irinotécan).

\*\*Les exemples de traitement immunomodulateur sont notamment les suivants :

Les *inhibiteurs de la calcineurine* (p. ex., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus), les *inhibiteurs de la synthèse de la guanine* (p. ex., mofétilmycophénolate); le *traitement anti-lymphocytes B* (p. ex., rituximab); le *traitement anti-lymphocytes T* (p. ex., globuline antithymocyte ou anticorps anti-CD3); le *traitement anti-lymphocytes B et T* (p. ex., alemtuzumab, basiliximab, daclizumab); le *traitement anti-TNF (facteur de nécrose tumorale)* (p. ex., infliximab ou étanercept); le traitement par l'interféron alpha.

Adapté de : Allen et al. (référence 77). Abréviations : NAN, nombre absolu de neutrophiles; NAL, nombre absolu de lymphocytes; GCSH, greffe de cellules souches hématopoïétiques; GOS, greffe d'organe solide; PR, polyarthrite rhumatoïde; LED, lupus érythémateux disséminé; GI, gastro-intestinales; MICI, maladie inflammatoire chronique de l'intestin; MPOC, maladie pulmonaire obstructive chronique; TNF, facteur de nécrose tumorale.

(<http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php>) et des rapports des services provinciaux et territoriaux de santé publique. Depuis 2009-2010, les virus de l'influenza prédominants ont été sensibles aux inhibiteurs de la neuraminidase; toutefois, il est important de faire preuve de vigilance au cas où des virus de l'influenza saisonnier résistants à l'oseltamivir réapparaîtraient.

#### D. Traitement des enfants

Même si certains aspects de la prévention et du traitement de l'influenza chez les adultes peuvent être extrapolés aux enfants, il existe plusieurs considérations propres aux patients pédiatriques qui doivent être prises en considération. Il y a moins de données pour orienter la prise en charge de l'influenza chez les enfants en général, notamment les nourrissons, que chez les adultes.

Le taux d'attaque de l'influenza saisonnier chez les enfants en bonne santé varie entre 3 et 30 %, dont 1 % nécessite une hospitalisation.<sup>59,60</sup> Lors des éclosions de l'influenza saisonnier dans la communauté, les taux d'attaque les plus élevés sont observés chez les enfants d'âge scolaire. Les enfants sont une source à partir de laquelle l'infection se propage fréquemment aux autres membres de la famille. L'excrétion du virus commence habituellement 24 heures avant l'apparition des symptômes et cesse généralement après sept jours.

L'influenza peut être impossible à distinguer d'une maladie attribuable à d'autres virus des voies respiratoires. La nature atypique et non spécifique de l'influenza chez les jeunes enfants est démontrée par les données de surveillance canadiennes qui indiquent que parmi les

enfants hospitalisés, la fièvre et la toux constituent les symptômes les plus courants.<sup>61</sup>

Les complications pulmonaires et non pulmonaires liées à l'influenza chez les nourrissons, les enfants et les jeunes sont généralement semblables à celles des adultes, sauf que certaines atteintes sont observées plus fréquemment chez les enfants (tableau septique, diarrhée, otite moyenne, laryngo-trachéo-bronchite grave (croup), convulsions fébriles, syndrome de Reye et refus de marcher en raison de myosites).<sup>59</sup>

En général, les enfants présentant des problèmes médicaux préexistants à risque élevé sont plus susceptibles de complications graves. Cependant, des complications graves peuvent aussi survenir chez des enfants habituellement en bonne santé. À cet égard, au cours de certaines saisons d'influenza ces enfants peuvent représenter jusqu'à 50 % des cas de décès liés à l'influenza.<sup>62</sup> L'influenza de type B a été détectée dans un nombre disproportionné de cas de décès liés à l'influenza chez les enfants (38 %).<sup>62</sup>

Les enfants qui sont le plus susceptibles de connaître des complications sévères liées à l'influenza sont ceux de moins de cinq ans.<sup>63</sup> Les hospitalisations sont plus courantes chez les enfants de moins de deux ans que chez les enfants plus âgés; le taux d'hospitalisation le plus élevé s'observant chez les nourrissons de moins de six mois.<sup>61</sup> Ces statistiques ne doivent pas inciter à utiliser systématiquement un traitement antiviral chez les enfants de moins de deux ans; les enfants atteints d'influenza peu sévère et qui ne présentent aucun facteur de risque autre que leur âge ne nécessitent habituellement pas de traitement.



Parmi les antiviraux offerts actuellement, trois sont approuvés aux fins d'utilisation chez les enfants au Canada : l'amanatidine (qui n'est pas utilisée actuellement en raison de la résistance) contre l'influenza A; l'oseltamivir et le zanamivir contre l'influenza A et B. Les essais cliniques soutenant le rôle des inhibiteurs de la neuraminidase chez les enfants ont été préalablement résumés et ont fait l'objet de récentes méta-analyses.<sup>49,64</sup> Une méta-analyse a conclu que les inhibiteurs de la neuraminidase réduisent la durée de la maladie chez les enfants atteints de l'influenza saisonnier ainsi que la transmission aux membres de leur famille, mais qu'ils ont peu d'effet sur l'exacerbation de l'asthme ou l'utilisation des antibiotiques.<sup>64</sup>

Les données provenant du seul essai contrôlé randomisé à double insu sur l'oseltamivir pour le traitement de l'influenza chez des enfants auparavant en bonne santé, indiquent une réduction importante des complications diagnostiquées par un médecin nécessitant une antibiothérapie (une réduction du risque relatif de 40 %) et la survenue d'une otite moyenne (réduction du risque relatif de 44 %).<sup>65</sup> Un autre essai randomisé chez des enfants d'un à trois ans indique une réduction de 85 % de l'otite moyenne aiguë lorsque l'oseltamivir est initié dans les 12 heures après l'apparition de l'influenza, mais aucune réduction lorsque le traitement est commencé plus de 24 heures après l'apparition des symptômes.<sup>66</sup> Un effet bénéfique sur l'exacerbation de l'asthme chez les enfants traités à l'oseltamivir a aussi été démontré lors d'un essai contrôlé randomisé.<sup>67</sup>

Depuis les premières études sur les inhibiteurs de la neuraminidase, d'autres études ont été publiées ou sont en cours, et l'expérience de leur utilisation a progressé.<sup>68-71</sup> Toutefois, il existe relativement peu de nouvelles données provenant des essais randomisés chez les nourrissons et les jeunes enfants. Des études récentes ont fourni des données précieuses sur l'innocuité ainsi que des données sur l'utilisation de l'oseltamivir chez les nouveau-nés prématurés.<sup>73</sup> Aux États-Unis, l'oseltamivir est approuvé pour la prévention de l'influenza chez les patients d'un an ou plus et le traitement de l'influenza aiguë sans complications chez les patients de deux semaines ou plus qui ont des symptômes depuis deux jours ou moins (Tamiflu USA Product Monograph, révisé en décembre 2012). L'oseltamivir a été temporairement approuvé aux fins d'utilisation chez les nourrissons de moins d'un an en raison d'un rapport risques-avantages favorable lors de la pandémie de l'influenza H1N1 en 2009. Toutefois, les antiviraux ne sont pas actuellement autorisés au Canada pour le traitement de l'influenza saisonnier chez les nourrissons de moins d'un an et leur utilisation chez les nourrissons doit être traitée au cas par cas, selon la gravité de la maladie. Les recommandations relatives aux doses d'oseltamivir chez les nourrissons de moins d'un an varient selon une plage raisonnablement étroite et ont été mises à jour pour l'influenza saisonnier.<sup>74-76</sup> Les recommandations posologiques actuelles sont présentées dans le tableau 4, mais les cliniciens doivent porter attention aux changements possibles quant aux doses au fur et à mesure que d'autres renseignements deviennent disponibles pour les jeunes nourrissons.

#### E. Traitement des patients immunodéficients

Ce groupe comprend des personnes atteintes d'un large éventail d'immunodéficiences congénitales et acquises. L'hétérogénéité des populations d'hôtes immunodéficients est bien connue, et celle-ci entraîne divers degrés de risques quant aux conséquences graves liées à l'influenza. Dans ce contexte, le tableau 6 résume certains marqueurs cliniques, biologiques et autres qui aident à catégoriser divers états d'immunodéficiences et à déterminer les patients qui pourraient être plus susceptibles de subir des conséquences graves liées à l'influenza.<sup>77</sup> La présence de ces marqueurs indique un risque accru de contracter l'infection, la progression vers des conséquences de l'infection plus graves et possiblement mortelles, ainsi qu'une réduction de la capacité à développer une immunité contre l'infection lors d'une nouvelle exposition au virus de l'influenza.<sup>77</sup>

En plus de la variabilité bien connue des manifestations cliniques de l'influenza, des manifestations cliniques atypiques peuvent survenir chez les personnes immunodéficientes. Par exemple, les

personnes immunodéficientes peuvent présenter de la fièvre comme seule manifestation de l'influenza<sup>78</sup> ou peuvent présenter des symptômes respiratoires sans fièvre.<sup>79</sup>

Les complications observées chez les personnes ayant un système immunitaire normal peuvent aussi se produire chez les hôtes immunodéficients. Des infections bactériennes secondaires invasives causées par les bactéries *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* et d'autres pathogènes bactériens peuvent survenir avec des conséquences dévastatrices pour l'hôte immunodéficient. Par exemple, les personnes aspléniques sont connues pour présenter un risque accru de pneumococcie invasive sévère.

Une maladie et une excrétion virale prolongées sont caractéristiques de l'infection à influenza chez les personnes immunodéficientes. En effet, chez certaines personnes profondément immunodéficientes, le virus peut demeurer présent dans les voies respiratoires pendant plusieurs semaines ou mois.<sup>80,81</sup> Cette excrétion persistante peut être accompagnée par des exacerbations périodiques de la maladie.<sup>80,81</sup> L'immunité à médiation cellulaire est importante dans la protection contre l'influenza, dans l'élimination virale et la guérison.<sup>81-85</sup> Par conséquent, la réduction du nombre de lymphocytes T ou de leur fonction en raison d'immunodéficiences acquises ou congénitales peut augmenter la probabilité d'une maladie plus grave et plus longue et favoriser le risque de résistance antivirale.<sup>81,82</sup> Le risque pour les personnes immunodéficientes est augmenté si ces dernières présentent des comorbidités associées aux complications graves de l'influenza (p. ex., une maladie pulmonaire chronique sous-jacente). Le risque chez ces personnes peut varier en raison des différences dans la type et l'intensité de leur traitement immunosuppresseur.<sup>86,87</sup>

L'importance du traitement précoce de l'influenza chez les hôtes immunodéficients (p. ex., les receveurs de greffe d'organe) est bien documentée. Une maladie prolongée et l'excrétion du virus peuvent inciter les médecins à prolonger le traitement antiviral à l'oseltamivir. Toutefois, la possibilité accrue de résistance aux antiviraux constitue une préoccupation importante lors du traitement prolongé de l'influenza par l'oseltamivir chez les patients immunodéficients.<sup>88</sup> La résistance aux antiviraux doit être prise en compte s'il n'y a pas de réponse au traitement antiviral, particulièrement dans le cas d'une administration récente d'antiviraux. Par conséquent, les praticiens doivent consulter des experts et faire preuve de vigilance à l'égard d'une résistance aux antiviraux lorsqu'ils traitent de tels patients.

#### F. Traitement des patients avec une insuffisance rénale

Les schémas recommandés concernant l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie des patients présentant une insuffisance rénale sont présentés dans le tableau 5.<sup>26-29</sup>

Aucun ajustement posologique n'est requis pour le traitement au zanamivir en inhalation chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### G. Traitement des patientes enceintes

Durant les épidémies d'influenza saisonniers, les femmes enceintes en bonne santé atteintes d'influenza, particulièrement celles qui en sont au troisième trimestre de leur grossesse, ont connu des taux d'hospitalisation dépassant ceux observés chez les femmes non enceintes du même âge et atteintes d'influenza.<sup>89</sup> De plus, les taux d'hospitalisation étaient comparables à ceux observés chez les personnes présentant d'autres comorbidités reconnus comme augmentant le risque de complications liées à l'influenza.<sup>89</sup> En raison de ces données, la grossesse est maintenant reconnue comme un facteur de risque qui justifie l'immunisation annuelle contre l'influenza. Au cours de la pandémie d'influenza A(H1N1)pdm09 de 2009, on a observé non seulement une augmentation des taux d'hospitalisation chez les femmes enceintes en bonne santé, particulièrement chez les femmes qui en étaient au deuxième et au troisième trimestre de leur grossesse, mais également une augmentation du taux de décès par rapport à celui des femmes non enceintes.<sup>90</sup> Une telle surmortalité avait déjà été observée au cours des pandémies de 1918 et 1957. Une méta-analyse récente a démontré que

les femmes ayant accouché depuis moins de quatre semaines présentaient un plus grand risque de décès.<sup>91</sup> De nouvelles évidences indiquent une importante augmentation des mortinaissances, des accouchements prématurés et de la mortalité infantile lorsque les femmes sont atteintes d'influenza au cours du troisième trimestre de leur grossesse.<sup>92</sup>

La pharmacocinétique de l'oseltamivir chez les femmes enceintes atteintes d'influenza n'est pas différente d'un trimestre à l'autre.<sup>93</sup> L'oseltamivir est excrété dans le lait maternel, mais à des concentrations inférieures à celles requises pour inhiber les souches actuelles d'influenza A et B.<sup>94</sup> Ensemble, ces observations soutiennent la recommandation visant à traiter l'influenza chez les femmes enceintes, à tous les trimestres, avec de l'oseltamivir à dose standard dès que possible après l'apparition des symptômes d'influenza.<sup>95</sup>

En ce qui concerne la grossesse, l'oseltamivir et le zanamivir figurent sur la liste de la FDA en tant que médicament de classe C ce qui signifie qu'aucun essai contrôlé n'a été effectué pour évaluer leur innocuité durant la grossesse. Aucun effet indésirable chez les femmes enceintes ou les fœtus n'a été observé à la suite d'un traitement à l'oseltamivir durant la grossesse.<sup>96,97</sup>

Certaines autorités recommandent l'oseltamivir de préférence au zanamivir durant la grossesse étant donné qu'il est absorbé de façon systémique.<sup>98</sup> Il est probable que l'oseltamivir absorbé de façon systémique atteigne les tissus des voies respiratoires infectées par le virus de façon plus constante que le zanamivir en inhalation, particulièrement aux stades avancés de la grossesse lorsque la course diaphragmatique, limitée par l'utérus gravide, nuit à la distribution du zanamivir en inhalation dans les voies respiratoires. L'oseltamivir est maintenant recommandé pour le traitement de l'influenza chez les femmes enceintes.

## VI. RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT

### A. Principes généraux

- Le traitement doit être commencé aussi rapidement que possible après l'apparition de la maladie étant donné que les bienfaits du traitement sont beaucoup plus importants si celui-ci est amorcé moins de 12 heures après le début de la maladie plutôt que 48 heures après son apparition (**recommandation forte, qualité de preuve B**).
- Le traitement antiviral doit être commencé même si l'intervalle entre l'apparition de la maladie et l'administration des antiviraux dépasse 48 heures lorsque :
  - i. la maladie est assez sévère pour exiger une hospitalisation (**recommandation forte, qualité de preuve X**);
  - ii. la maladie est progressive, grave ou comporte des complications, quel que soit l'état de santé préalable (**recommandation forte, qualité de preuve X**);
  - iii. les personnes appartiennent à un groupe à risque élevé de maladie sévère (**recommandation forte, qualité de preuve X**).
- Les patients autrement en bonne santé atteints d'influenza peu sévère et spontanément résolutif ne profiteront probablement pas d'un traitement aux inhibiteurs de la neuraminidase amorcé plus de 48 heures après l'apparition de la maladie. Il faut faire preuve de jugement clinique (**option, qualité de preuve D**).
- Les patients pour qui le traitement antiviral n'est pas recommandé initialement doivent être informés des symptômes et des signes d'aggravation de la maladie qui peuvent justifier une réévaluation (**recommandation, qualité de preuve X**).
- La durée du traitement doit être systématiquement de cinq jours (**recommandation forte, qualité de preuve A**), mais peut se poursuivre plus longtemps compte tenu de la situation clinique (**option, qualité de preuve D**).
- Les patients intubés atteints d'influenza doivent recevoir l'oseltamivir au moyen d'un tube nasogastrique (**recommandation, qualité de preuve C**).
- Chez les patients qui ne sont pas en mesure de tolérer ou de recevoir l'oseltamivir par voie orale, le zanamivir en inhalation ou

par voie intraveineuse (voir la section V 2 sur le zanamivir pour savoir comment se le procurer) représente une option convenable (**option, qualité de preuve D**).

- Le zanamivir peut être préféré à l'oseltamivir dans les situations suivantes :
  - i. les patients qui ne répondent pas au traitement à l'oseltamivir (**option, qualité de preuve D**);
  - ii. les patients qui sont malades malgré une prophylaxie à l'oseltamivir (**option, qualité de preuve D**);
  - iii. si un virus influenza B est confirmé ou fortement suspecté (**recommandation, qualité de preuve C**).
- Chez les patients gravement malades, le zanamivir administré par voie intraveineuse est préférable au médicament en inhalation (**recommandation, qualité de preuve X**).
- Chez les patients sous ventilation mécanique, le zanamivir doit être administré seulement par voie intraveineuse (**recommandation forte, qualité de preuve X**).
- Dans les cas i et ii ci-dessus, le virus doit être testé pour la résistance à l'oseltamivir, dans la mesure du possible (**option, qualité de preuve D**).

### B. Traitement des adultes (sauf les femmes enceintes) avec atteinte peu sévère ou non compliquée

Un algorithme de traitement est fourni à l'annexe A.

- Chez les personnes atteintes d'influenza peu sévère, sans facteur de risque et :
  - dont la maladie est apparue depuis 48 heures ou moins, le traitement à l'oseltamivir ou au zanamivir en inhalation peut être envisagé (**recommandation forte, qualité de preuve A**);
  - dont la maladie dure depuis plus de 48 heures, le traitement antiviral n'est généralement pas recommandé (**recommandation, qualité de preuve X**).
- Chez les personnes atteintes d'influenza peu sévère, présentant des facteurs de risque et :
  - dont la maladie est apparue depuis 48 heures ou moins, commencer immédiatement le traitement à l'oseltamivir ou au zanamivir en inhalation (**recommandation forte, qualité de preuve X**);
  - dont la maladie dure depuis plus de 48 heures, le traitement à l'oseltamivir ou au zanamivir en inhalation peut être envisagé (**recommandation, qualité de preuve X**).

### C. Traitement des adultes (sauf les femmes enceintes) avec atteinte modérément sévère, progressive, sévère, ou présentant des complications, avec ou sans facteurs de risque

Un algorithme de traitement est fourni à l'annexe B.

- Envisager l'hospitalisation et l'admission à l'unité de soins intensifs (**recommandation, qualité de preuve C**).
- Il faut commencer immédiatement le traitement à l'oseltamivir, 75 mg 2 f.p.j. par voie orale ou par tube nasogastrique (**recommandation, qualité de preuve C**).
- L'oseltamivir doit être commencé même si l'intervalle entre l'apparition des symptômes et le début de l'administration des antiviraux dépasse 48 heures (**recommandation, qualité de preuve C**).
- Il faut envisager un traitement au zanamivir plutôt qu'à l'oseltamivir :
  - i) chez ceux qui ne répondent pas au traitement à l'oseltamivir (**recommandation, qualité de preuve X**);
  - ii) chez ceux qui sont malades malgré une prophylaxie à l'oseltamivir (**recommandation, qualité de preuve X**);
  - iii) si un virus influenza B est confirmé ou fortement suspecté (**recommandation, qualité de preuve C**).
- Dans les cas i et ii ci-dessus, le virus doit être testé pour la résistance à l'oseltamivir, dans la mesure du possible

**D. Traitement des nourrissons, des enfants et des jeunes avec atteinte peu sévère, ou non compliquée**

Un algorithme de traitement est fourni à l'annexe C.

- Chez ceux qui sont atteints d'influenza peu sévère, sans autre facteur de risque que l'âge.
  - i. Moins d'un an : Les inhibiteurs de la neuraminidase ne sont actuellement pas approuvés au Canada pour le traitement de routine de l'influenza saisonnier; l'utilisation d'antiviraux peut être envisagée au cas par cas. Étant donné que les nourrissons de moins de six mois ne sont pas admissibles à la vaccination anti-influenza, il est important d'immuniser les membres de la famille et les autres contacts étroits pour les protéger contre l'influenza, ce qui peut réduire la nécessité d'un traitement antiviral. La vaccination de la femme enceinte peut aussi protéger le nourrisson durant les six premiers mois de sa vie (**option, qualité de preuve D**).
  - ii. Un an à moins de cinq ans : Même si les enfants de moins de cinq ans sont classés dans le groupe à risque élevé (ceux de moins de deux ans présentant le plus grand risque), ceux qui sont autrement en bonne santé et qui sont atteints d'influenza peu sévère ne nécessitant pas d'hospitalisation n'ont habituellement pas besoin d'un traitement antiviral. Le traitement est optionnel chez ces enfants (**option, qualité de preuve D**).
  - iii. Cinq ans ou plus : Le traitement antiviral n'est pas habituellement recommandé pour les enfants et les jeunes qui sont autrement en bonne santé et qui sont atteints d'influenza peu sévère ne nécessitant pas d'hospitalisation (**option, qualité de preuve D**).
- Chez ceux qui sont atteints d'influenza peu sévère et qui présentent d'autres facteurs
  - i. Moins d'un an : Les inhibiteurs de la neuraminidase ne sont actuellement pas approuvés au Canada pour le traitement de routine de l'influenza saisonnier. Une telle utilisation peut être envisagée au cas par cas.
  - ii. Un an ou plus : Si la maladie est présente depuis moins de 48 heures, traiter à l'oseltamivir ou, si l'âge le permet, au zanamivir en inhalation (**recommandation, qualité de preuve B**).
  - iii. Un an ou plus : Si la maladie est présente depuis plus de 48 heures, traiter à l'oseltamivir ou, si l'âge le permet, envisager le zanamivir en inhalation selon la situation (**option, qualité de preuve D**).

**E. Traitement des nourrissons, des enfants et des avec atteinte modérément sévère, progressive, ou présentant des complications, avec ou sans facteurs de risque**

- Envisager l'hospitalisation et l'admission à l'unité de soins intensifs (**recommandation, qualité de preuve C**).
- Commencer immédiatement le traitement à l'oseltamivir ou au zanamivir (si l'âge le permet) selon les doses pertinentes (voir le tableau 4) (**recommandation forte, qualité de preuve B**).
- L'oseltamivir ou le zanamivir doit être commencé même si l'intervalle entre l'apparition des symptômes et le début de l'administration des antiviraux dépasse 48 heures (**recommandation, qualité de preuve C**).
- Il faut envisager un traitement au zanamivir plutôt qu'à l'oseltamivir :
  - i) chez les patients qui ne répondent pas au traitement à l'oseltamivir (**recommandation, qualité de preuve X**);
  - ii) chez les patients qui sont malades malgré une prophylaxie à l'oseltamivir (**recommandation, qualité de preuve X**);
  - iii) si un virus influenza B est confirmé ou fortement suspecté (**recommandation, qualité de preuve C**).
- Dans les cas i et ii ci-dessus, le virus doit être testé pour la résistance à l'oseltamivir, dans la mesure du possible.

- Dans les cas i et ii ci-dessus, le virus doit être testé pour la résistance à l'oseltamivir, dans la mesure du possible
- Même si l'utilisation de l'oseltamivir a été temporairement approuvée chez les nourrissons de moins d'un an en raison d'un rapport risques-avantages favorable durant la pandémie de influenza H1N1 en 2009 et qu'elle est maintenant autorisée aux États-Unis, elle n'est pas autorisée au Canada pour le traitement de routine de l'influenza saisonnier chez les nourrissons de moins d'un an. Une telle utilisation chez cette population pour l'influenza saisonnier doit être traitée au cas par cas, selon la gravité de la maladie (**option, qualité de preuve D**).

**F. Traitement des patients immunodéficients  
Recommandations**

1. Les personnes immunodéficientes qui sont atteintes d'influenza sans complications présentent un risque de développer une maladie grave ou des complications et, par conséquent, doivent être traitées par l'oseltamivir dès que possible, quelle que soit la durée de la maladie (**recommandation, qualité de preuve C**).
2. Les patients immunodéficients doivent être traités par le zanamivir s'ils ont récemment reçus ou reçoivent actuellement de l'oseltamivir sous forme de prophylaxie ou de traitement (**recommandation, qualité de preuve X**).
3. Le traitement antiviral prolongé doit être évité chez les personnes immunodéficientes, dans la mesure du possible, en raison de la possibilité de résistance aux antiviraux (**option, qualité de preuve D**).
4. L'instauration précoce d'un traitement chez les patients immunodéficients présentant une infection symptomatique est préférable à une prophylaxie post-exposition. Dans le cas d'une exposition importante définie (p. ex., contact familial ou exposition associée aux soins de santé, comme le partage d'une chambre d'hôpital) d'un patient immunodéficient à un cas d'influenza suspectée ou confirmée en laboratoire, la prophylaxie post-exposition peut être envisagée (**option, qualité de preuve D**).
5. Chez les personnes exposées, réceptives et profondément immunodéficientes présentant un risque très élevé de complications, un traitement présomptif (comme il est défini ci-dessous à la section VII.ii) peut être instauré avant l'apparition de la maladie symptomatique (**option, qualité de preuve D**).
6. Pour un traitement de présomptif précoce, l'oseltamivir est préférable (**option, qualité de preuve D**).

**G. Traitement des patients présentant une insuffisance rénale**

Consulter les sections pertinentes ci-dessus et le tableau 5 pour connaître les recommandations de traitement chez les adultes et les enfants présentant une insuffisance rénale

**H. Traitement des patientes enceintes**

L'oseltamivir à doses standard est recommandé pour le traitement des femmes enceintes atteintes d'influenza en raison de l'importante utilisation sécuritaire de l'oseltamivir chez les femmes enceintes observée durant la pandémie d'influenza H1N1 de 2009 (**recommandation forte, qualité de preuve C**). Voir également la section V.G concernant le traitement des patientes enceintes.

**VII. RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE  
CHIMIOPROPHYLAXIE PAR RAPPORT À UN  
TRAITEMENT PRÉCOCE**

Un algorithme pour la prophylaxie est fourni à l'annexe D.

La prophylaxie antivirale à l'aide des inhibiteurs de la neuraminidase s'est révélée efficace et bien tolérée. Trois stratégies de chimioprophylaxie ont d'abord été détaillées dans nos publications antérieures<sup>1, 2</sup> : (i) la prophylaxie saisonnière, (ii) la prophylaxie post-exposition (PPE) ou exposition par contact et (iii) la lutte contre les éclosions. La chimioprophylaxie antivirale est recommandée seulement dans certaines circonstances particulières.

- i. La prophylaxie saisonnière comporte une administration continue (habituellement quotidienne) d'antiviraux pour la totalité ou une partie de la saison d'influenza afin de prévenir l'influenza. Il peut s'agir de circonstances dans lesquelles il n'y a pas de vaccin efficace ou le vaccin est contre-indiqué. Même si elle est efficace dans le contexte des essais cliniques, l'aspect pratique et l'efficacité d'une telle prophylaxie saisonnière sur le terrain n'ont pas été établis. Il est possible d'envisager une prophylaxie de deux semaines amorcée au moment de l'administration du vaccin anti-influenza inactivé afin de prévenir l'influenza jusqu'au développement d'une immunité acquise par vaccin, une stratégie que l'on nomme prophylaxie de transition.
  - ii. La PPE est une stratégie efficace lorsqu'elle est instaurée dans les 48 heures suivant l'exposition à un contact avec un cas d'influenza suspectée ou confirmée en laboratoire. Les contacts sont considérés comme étant infectieux pendant l'intervalle commençant 24 heures avant l'apparition des symptômes de la maladie jusqu'à la fin de la fièvre. Cependant, on recommande que la stratégie de traitement précoce soit utilisée à la place de la PPE en raison des observations qui indiquent une résistance à l'oseltamivir découlant de la PPE. Un traitement présomptif précoce peut être approprié dans les cas où l'infection par le virus influenza semble prévalente et où des personnes à risque très élevé de complications liées à l'influenza sont exposées.<sup>74</sup> Un traitement présomptif précoce nécessite l'instauration d'un traitement à l'oseltamivir ou au zanamivir deux fois par jour (par rapport à une fois par jour, comme il est recommandé pour la PPE) suite à une exposition avec un contact infectieux, avant même l'apparition de symptômes.
  - iii. **Lutte contre les éclosions** On recommande une chimioprophylaxie associée à un traitement antiviral chez les personnes malades, en plus d'autres mesures, afin de contrer les éclosions d'influenza dans les établissements fermés. Les établissements fermés ont une population résidentielle fixe comportant peu de roulement de clientèle personnel ou les unités peuvent difficilement être fermées.<sup>99</sup> Les établissements fermés comprennent les maisons de soins de santé et les autres établissements de soins de longue durée qui hébergent des patients présentant un risque élevé de complications liées à l'influenza.<sup>99</sup> Les établissements correctionnels en raison d'un environnement unique comportent d'autres risques et facteurs particuliers favorables aux éclosions d'influenza; ces facteurs et conditions justifient que les mêmes mesures en matière de gestion des éclosions soient envisagées dans les deux cas.<sup>99</sup> Parmi ces mesures supplémentaires, la principale est l'administration concomitante du vaccin anti-influenza inactivé. Le zanamivir n'interfère pas avec la production d'anticorps anti-hémagglutinine du vaccin.<sup>100</sup> On s'attend à une absence d'interférence semblable avec l'oseltamivir. Le vaccin anti-influenza nasal vivant atténué (Flumist®) ne doit pas être utilisé dans ces cas, étant donné que l'oseltamivir et le zanamivir pourraient compromettre son immunogénicité.
- ii. pour la protection des personnes à risque élevé chez qui la vaccination est contre-indiquée ou jugée possiblement inefficace;
  - iii. pour la protection des patients à risque élevé, des membres de leur famille et de ceux avec qui ils sont en contact étroit lorsque des souches du virus influenza qui circulent dans la communauté ne correspondent pas aux souches des vaccins trivalents utilisés contre l'influenza saisonnier selon les données à jour des laboratoires locaux et nationaux de santé publique;
  - iv. **pour la protection des membres de la famille ou des travailleurs de la santé** chez qui l'immunisation contre l'influenza est contre-indiquée (p. ex., anaphylaxie connue aux protéines de poulet ou d'œuf)<sup>101</sup> et qui sont susceptibles de subir une exposition étroite continue avec des personnes non immunisées à risque élevé, y compris les nourrissons et les tout-petits de moins de 24 mois. <http://www.cps.ca/english/statements/ID/ID11-06.htm>
    - Un traitement précoce est préférable à une prophylaxie post-exposition en raison des inquiétudes quant à la pharmacorésistance (**option, qualité de preuve D**).
    - La prophylaxie post-exposition peut être envisagée dans les contextes familiaux pour les personnes qui ne peuvent être protégées efficacement par l'immunisation (p. ex., nourrissons de moins de six mois, personnes immunodéficientes ou chez qui le vaccin est contre-indiqué) (**option, qualité de preuve D**).
    - Une prophylaxie aux antiviraux associée à l'administration d'un traitement et du vaccin inactivé est indiquée pour lutter contre les éclosions dans les établissements fermés (**recommandation forte, qualité de preuve X**).
    - Ni le traitement précoce, ni la PPE ne doivent être prescrits :
      - chez les groupes de personnes en bonne santé en raison d'une possible exposition dans la communauté;
      - si le contact étroit ne s'est pas produit durant la période infectieuse de la personne atteinte d'influenza suspecté ou confirmé; cette période s'étend d'un jour avant l'apparition des symptômes jusqu'à 24 heures après la fin de la fièvre;
      - si plus de quatre jours se sont écoulés depuis le dernier contact infectieux (**option, qualité de preuve D**).

---

**REMERCIEMENTS :** Les auteurs remercient l'Agence de la santé publique du Canada, en particulier la Dre Barbara Raymond, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Sharon Smith, Division de la préparation pandémique, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses et le Dr Ken Scott, coprésident fédéral du groupe consultatif scientifique sur les antiviraux, pour leur soutien. Nous reconnaissons l'examen critique de la version d'origine de ce document par le groupe consultatif scientifique sur les antiviraux de l'Agence de la santé publique du Canada et le Comité des maladies infectieuses et d'immunisation de la Société canadienne de pédiatrie ainsi que son examen et son approbation par le comité des lignes directrices de l'AMMI Canada. Les auteurs remercient également Mme Angela Nelson pour son excellent service de secrétariat.

---



---

**DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊTS :** Dr Fred Y. Aoki : honoraires : Hoffmann La Roche Inc., GlaxoSmithKline et Merck; conseil consultatif : GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche Inc.; recherche : GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche Inc., Biocryst Inc., Merck; Dr Upton D. Allen : recherche : Hoffmann La Roche Inc.; Dr H. Grant Stiver : honoraires : Hoffman La Roche Inc.; conseil consultatif : Hoffman La Roche Inc.; Dr Michel Laverdière recherche : Merck; conseil consultatif Merck; Dr Gerald A. Evans : recherche : Biocryst Inc.

---

#### Recommandations pour la prophylaxie antivirale

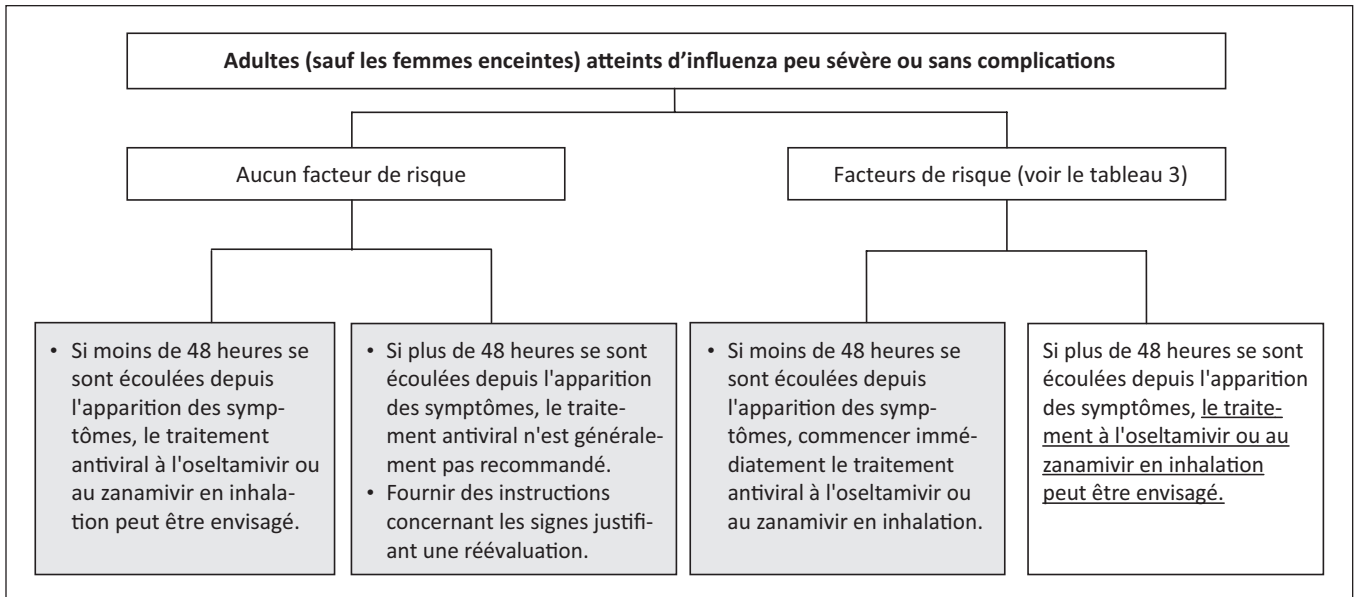
- Un traitement précoce est préférable à une prophylaxie préexposition saisonnière de routine (**recommandation, qualité de preuve X**).
- Une stratégie de traitement précoce doit comprendre des conseils et des mesures pour que l'entourage dispose de médicaments (**option, qualité de preuve D**).
- L'utilisation sélective de la prophylaxie préexposition peut être recommandée pour les scénarios suivants (**option, qualité de preuve D**)
  - i. durant les éclosions d'influenza dans la communauté comme transition durant une période de 14 jours après



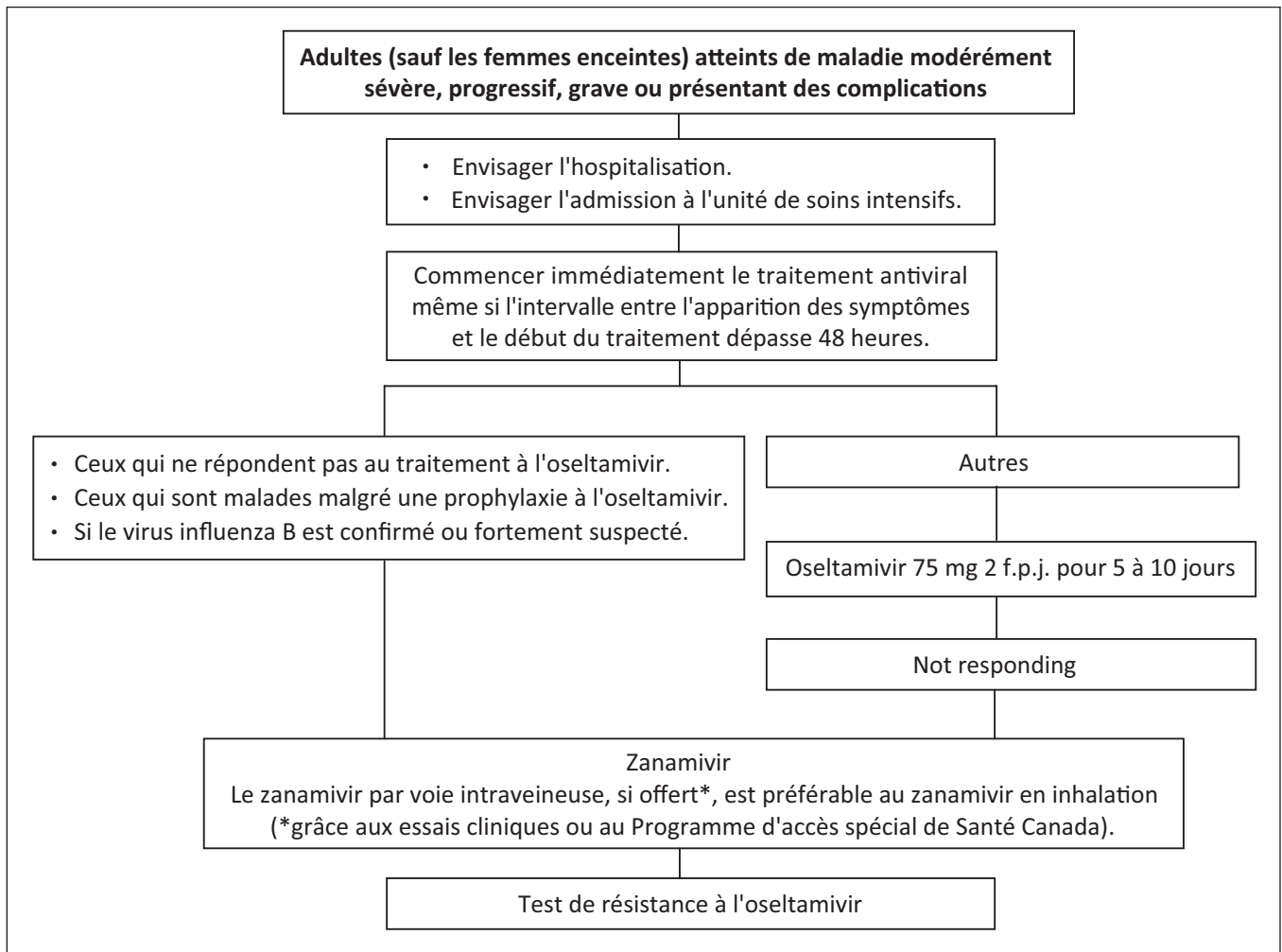
## RÉFÉRENCES

- Aoki FY, Allen UD, Stiver HG, Evans GA. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners 2011-2012. <http://www.ammi.ca/guidelines> (Consulté le 11 octobre 2013).
- Aoki FY, Allen UD, Stiver HG, Evans GA. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners 2012-2013. *Can J Inf Dis Med Microbio* 2012; 23:e79-i92.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: Systematic review and meta-analysis. *BIM* 2009;339:b5106. DOI:10.1136/bmj.b5106.
- Hsu J, Santesso N, Mustafa R, et al. Antivirals for treatment of influenza: A systemic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Int Med* 2012; 156:512-526.
- American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 2004; 114:874-7.
- Surveillance de l'influenza, 12 au 25 août 2012. Agence de la santé publique du Canada. [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/11-12/w34\\_12/pdf/fw2012-34-fra.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/11-12/w34_12/pdf/fw2012-34-fra.pdf) (Consulté le 11 octobre 2013).
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) Déclaration sur la vaccination anti-influenza pour la saison 2012-2013. 6 juillet 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-2/assets/pdf/acs-dcc-2-fra.pdf> (Consulté le 11 octobre 2013).
- Influenza Antiviral Drug Resistance: Questions and Answers. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) & National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), 23 juillet 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/antiviralresistance.htm>. (Consulté en août 2012).
- CDC. Seasonal Influenza. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/disease.htm> (Consulté le 11 octobre 2013).
- Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-19.
- Studahl M. Influenza and CNS manifestations *J Clin Virol* 2003; 28:225-32.
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin trivalent inactivé (VTI) contre l'influenza pour la saison 2012-2013 <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdrw-rmtch/index-fra.php>
- Blanton L, Peacock G, Cox C, et al. Neurologic disorders among pediatric deaths associated with the 2009 pandemic influenza. *Pediatrics* 2012; 130:390-6.
- Boivin G, Hardy J, Tellier G, et al. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1166-9.
- Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180:254-61.
- Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of acute influenza: A randomized controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Influenza Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355:253-9.
- Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, et al. The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract* 1998; 15:16-22.
- Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36:299-305.
- Tamiflu, US Product Monograph. Décembre 2012.
- Aoki FY. Oseltamivir. Dans : Kucers' *The Use of Antibiotics*. 6<sup>e</sup> éd. Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, et al. éd. Edward Arnold Publishers Ltd, London, UK, 2010, pp 3029-42.
- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infection* 2008; 56:1-7.
- Sugaya N, Tamara D, Yamazaki M, et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2008; 47:339-45.
- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: A Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2006; 43:439-44.
- American Academy of Pediatrics. Antiviral Drugs. Dans : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al. Red Book 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29<sup>e</sup> éd. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 2012, pp 845-7.
- Thorne-Humphrey LM, Goralski KB, Slayter KC, et al. Oseltamivir pharmacokinetics in morbid obesity (OPTIMO) trial. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2083-91.
- Choo D, Hossain M, Liew P, et al. Side effects of oseltamivir in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dialysis Transpl* 2011; 26:2339-44.
- Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010; 38(4Suppl):43-51.
- Robson R, Buttmore A, Lynn K, et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2556-62.
- Schreuder MF, van der Flier M, Knops NB, Koster-Kamphuis L, Bruggemann RJ. Oseltamivir dosing in children undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2010; 50(10):1427-1428.
- Nicholson KG. Human influenza. Dans : Textbook of Influenza. Nicholson KG, Webster RG et Hay AJ, éd. Blackwell Science, London, UK, 1998, pp 219-64.
- Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: Case series and overview of causal relationships. *Int J Risk Saf Med* 2008; 20:5-36.
- Toovey S, Prinssen EP, Rayner CR, et al. Post-marketing assessment of neuropsychiatric adverse effects in influenza patients treated with oseltamivir: An updated review. *Drug Safety* 2008; 31:1097-114.
- Duval X, Vander Werf S, Bhanchan T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combinations compared to each monotherapy for seasonal influenza: A randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Medicine* 2010; 7:e1000362.
- South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. High-dose versus standard-dose oseltamivir for the treatment of severe influenza. Résumé P-205. *Options for the Control of Influenza VII*. Hong Kong, SAR China, 3-7 Septembre 2010.
- Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Can Med Assoc J* 2010; 182:357-63.
- Whitley RJ, Young N, Ipe D, et al. Safety and acceptability of oseltamivir liquid formulation in the treatment of influenza in children aged one to 12 years. Dans : 9th International Congress of Chemotherapy. Buenos Aires, 2000.
- Wooltorton E. Oseltamivir (Tamiflu) unsafe in infants under 1 year old. *Can Med Assoc J* 2004; 170:336.
- U.S. Food and Drug Administration. Tamiflu Pediatric Adverse Events: Questions and Answers. Disponible à l'adresse : <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/tamiflu/QA20051117.htm> (Consulté le 11 octobre 2013).
- Truffa MM. One-Year Post Exclusivity Adverse Event Review for Tamiflu® (oseltamivir). Disponible à l'adresse : [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4180s\\_03\\_truffa.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4180s_03_truffa.ppt) (Consulté le 11 octobre 2013).
- Aoki FY. Zanamivir Dans : Kucers' *The Use of Antibiotics*, 6<sup>e</sup> éd. Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, et al. éd. Edward Arnold Publishers Ltd, London, UK, 2010, pp 3013-3127.
- Kawai N, Ikematsu, Iwaki N, et al. Zanamivir treatment is equally effective for both influenza A and influenza B (letter). *Clin Infect Dis* 2007; 44:1666.
- FDA. Safety: Relenza (zanamivir) inhalation powder. 2009. Disponible à l'adresse : <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm186081> (Consulté le 11 octobre 2013).
- Cass LMR, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(Suppl 1):1-11.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1282-9.
- Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K, et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2000; 20337-49.
- Cass LM, Gunawardena KA, Macmahon MM, Bye A. Pulmonary function and airway responsiveness in mild to moderate asthmatics given repeated inhaled doses of zanamivir. *Respir Med* 2000; 94:166-73.
- Kim aW-Y, Suh GY, Huh JW, et al. Triple-combination antiviral drug for pandemic H1N1 influenza virus infection in critically ill patients on mechanical ventilation. *Antimicrob Ag Chemother* 2011; 55:5703-5709.

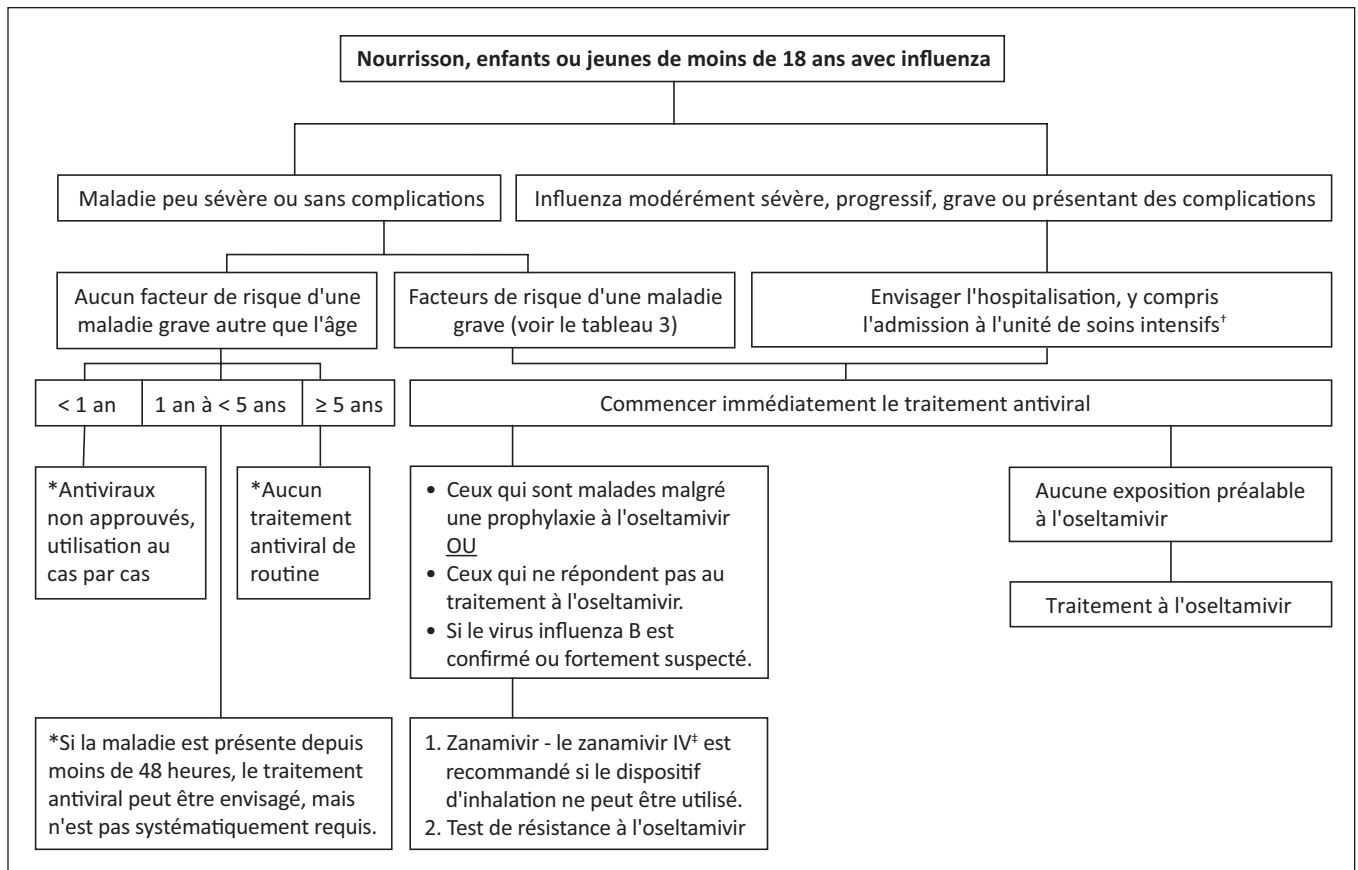
48. Perelson AS, Rong L, Hayden FG. Combination antiviral therapy for influenza: Predictions from modeling of human infections. *J Infect Dis* 2012; 205:1642-5.
49. Matheson NJ, Hamden AR, Perera R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(1):CD002744. DOI:10.1002/14651858.CD002744.pub2.
50. Falagas ME, Koletsi PK, Vouloumanon EK, et al. Effectiveness and safety of neuraminidase inhibitors in reducing influenza complications: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1330-46.
51. McGeer A, Green KA, Plevneski A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1568-75.
52. Hayden FG. Influenza antivirals: Challenges and future directions. Présentation en séance plénière. *Options for the Control of Influenza VII*. Hong Kong, SAR China, 3-7 Septembre 2010. Disponible à l'adresse : [www.controlinfluenza.com/webcasts/optionsvii](http://www.controlinfluenza.com/webcasts/optionsvii) (Consulté le 11 octobre 2013).
53. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, et al. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A infection. *Antimicrob Ag Chemother* 1999; 43:1616-20.
54. Gaur AH, Bagga B, Barman S, et al. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza (letter). *N Engl J Med* 2010; 362:88-9.
55. Dulak DE, Williams JV, Creech CB, et al. Use of intravenous zanamivir after development of oseltamivir resistance in a critically ill immunosuppressed child with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1493-6.
56. Fraay PLA, van der Vries E, Beersma MFC, et al. Evaluation of the antiviral response to zanamivir administered intravenously for treatment of critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1) infection. *J Infect Dis* 2011; 204:777-82.
57. CDC. Updated Recommendations for the use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 season. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (Consulté le 11 octobre 2013)
58. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al., au nom de IMPACT Study Group. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:123-9.
59. American Academy of Pediatrics. Influenza. Dans : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al. Red Book 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29e éd. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 2012, pp 439-53.
60. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87:461-76.
61. Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, et al. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian Immunization Monitoring Program ACTIVE centers, 2003-2004. *Pediatrics* 2006; 118:e610-9.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza-associated pediatric deaths – United States, September 2010-August 2011. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2011; 60:1233-8.
63. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: A 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185:147-52.
64. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b3172. doi:10.1136/BMJ.b3172.
65. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20:127-33.
66. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age. A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010; 51:887-94.
67. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis* 2005; 24:225-32.
68. Kitching A, Roche A, Balasegaram S, et al. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A (H1N1)v, May 2009 an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill* 2009; 14:19287.
69. Barr CE, Schulman K, Iacuzio D, et al. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:523-31.
70. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009; 124:170-8.
71. Gums JG, Pelletier EM, Blumentals WA. Oseltamivir and influenza-related complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:151-61.
72. Kimberlin DW, Shalabi M, Abzug MJ, et al. Safety of oseltamivir compared with the adamantanes in children less than 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:195-8.
73. Acosta EP, Jester P, Gal P, et al. Oseltamivir dosing for influenza infection in premature neonates. *J Infect Dis* 2010; 202:563-6.
74. WHO. Guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses. Révisé en février 2010 Part I. Recommendations. Disponible à l'adresse : [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf) (Consulté le 11 octobre 2013).
75. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2011; 60(RR01);1-24
76. Hackett S, Hill L, Patel J, et al. Clinical characteristics of pediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009; 374:605.
77. Allen U, Doucette K, Bow E. Guidance on the management of pandemic H1N1 infection in immunocompromised individuals. Disponible à l'adresse : <http://www.ammi.ca/pdf/guidelineh1n1.pdf> (Consulté le 11 octobre 2013).
78. Khanna N, Steffen I, Studt JD, et al. Outcome of influenza infections in outpatients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009; 11:100-5.
79. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, et al. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *Can Med Assoc J* 2010; 182:33-44.
80. Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med* 1997; 102(3A):2-9.
81. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, et al. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. *J Infect Dis* 2007; 176:463-8.
82. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303:1517-25.
83. Mertz D, Kim KH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5061. doi:10.1136/bmj.f5061
84. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: National cohort study. *BMJ* 2011;342:d3214. doi:10.1136/bmj.d3214.
85. Greer LG, Leff RD, Laibi-Rogers V, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204S89-S93.
86. Greer LG, Leff RD, Laibi-Rogers V, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir in breast milk and maternal plasma. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:524.e1-4.
87. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *New Engl J Med* 2010; 362:27-35.
88. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding mothers. *Can Med Assoc J* 2009; 181:55-8.
89. Donner B, Nianjan V, Hoffmann G. Safety of oseltamivir in pregnancy: A review of preclinical and clinical data. *Drug Safety* 2010; 33:631-42.
90. Thonier AR. Treatment of pandemic H1N1 influenza ('swine influenza'). *Up To Date*. Disponible à l'adresse : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Consulté le 11 octobre 2013).
91. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Correctional and Detention Facilities on Novel Influenza A (H1N1) Virus. Disponible à l'adresse : [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/correctional\\_facilities.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/correctional_facilities.htm) (Consulté le 11 octobre 2013).
92. Webster A, Boyce M, Edmundson S, et al. Co-administration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of anti-hemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(Suppl 1):51-58.
93. Hui CPS, McDonald NE; Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. The use of influenza vaccine in children with egg allergies. *Paediatr Child Health* 2011; 16:491-2.



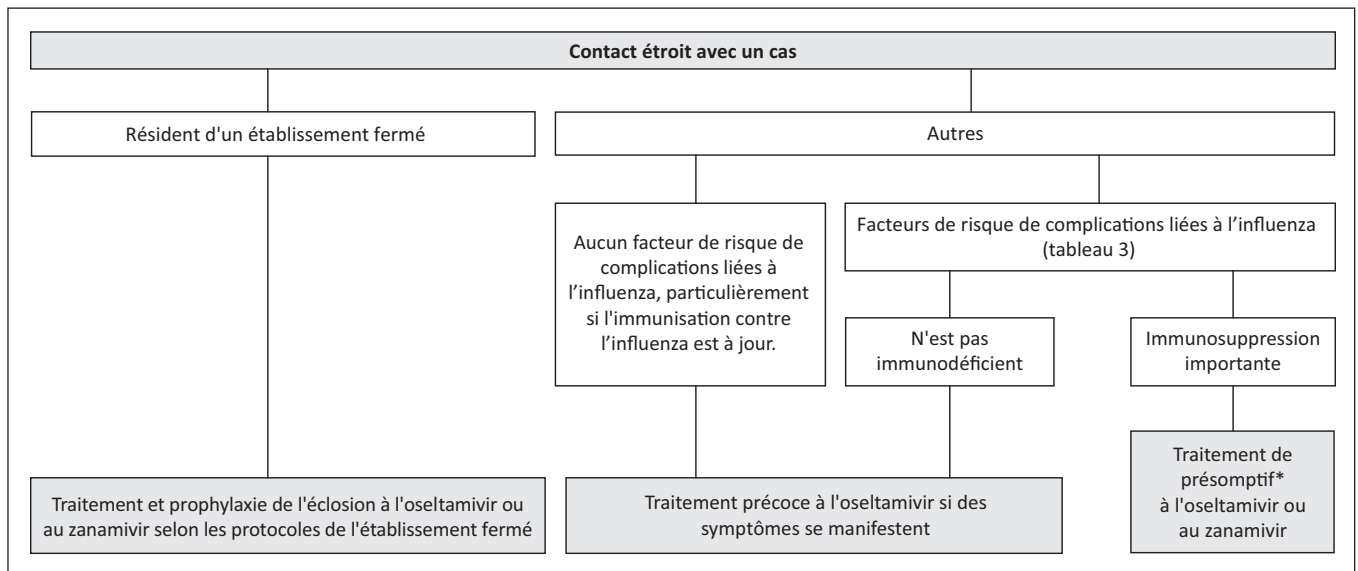
**Annexe A)** Algorithme pour le traitement à l'oseltamivir et au zanamivir de l'influenza peu sévère ou sans complications chez les adultes (sauf les femmes enceintes) L'utilisation de médicaments antiviraux contre l'influenza : Un document de base pour les praticiens



**Annexe B)** Algorithme pour le traitement à l'oseltamivir et au zanamivir de l'influenza modérément sévère, progressif, grave ou présentant des complications chez les adultes (sauf les femmes enceintes) L'utilisation de médicaments antiviraux contre l'influenza : Un document de base pour les praticiens



**Annexe C)** Algorithme pour le traitement à l'oseltamivir et au zanamivir de l'influenza chez les enfants et les jeunes (moins de 18 ans) L'utilisation de médicaments antiviraux contre l'influenza : Un document de base pour les praticiens \*Chez les enfants de tout âge atteints d'un influenza peu sévère ou sans complications, le traitement antiviral n'est pas recommandé systématiquement et ne doit pas être utilisé si les symptômes durent depuis plus de 48 heures. Le traitement à l'oseltamivir ou, si l'âge le permet, au zanamivir peut être envisagé au cas par cas même si les symptômes sont présents depuis plus de 48 heures. Au Canada, les antiviraux ne sont pas autorisés chez les nourrissons de moins d'un an, mais peuvent être envisagés. Voir le tableau 5, note de bas de page 2. ‡ Offert grâce à des essais cliniques disponibles ou au Programme d'accès spécial de Santé Canada.



**Annexe D)** Algorithme pour la prophylaxie à l'oseltamivir et au zanamivir ou le traitement précoce chez les personnes en contact étroit avec un suspecté ou confirmé en laboratoire L'utilisation de médicaments antiviraux contre l'influenza : Un document de base pour les praticiens \*Le traitement de présomption est un traitement comportant deux doses quotidiennes d'oseltamivir ou de zanamivir commencé avant l'apparition des symptômes de la influenza chez les personnes en contact étroit avec des cas de influenza suspectée ou confirmée en laboratoire.