


Utilisation des antiviraux pour le  
traitement et la prophylaxie de l'influenza  
chez l'enfant et l'adulte dans le contexte  
de la COVID-19

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence  
des modes d'intervention en santé





Utilisation des antiviraux pour le traitement  
et la prophylaxie de l'influenza chez  
l'enfant et l'adulte dans le contexte de la  
COVID-19

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

*Rédaction*

Julie Lefebvre  
Geneviève Robitaille

*Collaboration*

Marie-Claude Aubin  
Sylvie Bouchard  
François-Xavier Houde

*Coordination scientifique*

Marie-Claude Breton

*Direction*

Catherine Truchon





Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

## **Membres de l'équipe de projet**

### **Auteurs principales**

Julie Lefebvre, Ph. D.

Geneviève Robitaille, Ph. D.

### **Collaborateurs internes**

Marie-Claude Aubin, Ph. D.

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

François-Xavier Houde, Pharm. D., M. Sc.

### **Coordonnatrice scientifique**

Marie-Claude Breton, Ph. D.

### **Directrice**

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

### **Repérage d'information scientifique**

Mathieu Plamondon, M.S.I.

### **Soutien administratif**

Jean Talbot

---

## **Équipe de l'édition**

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M.A.

### **Avec la collaboration de**

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

---

## **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-88068-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des antiviraux dans le traitement et la prophylaxie de l'influenza dans un contexte de COVID-19. Rapport en soutien au guide d'usage optimal. Rapport rédigé par Julie Lefebvre et Geneviève Robitaille. Québec, Qc : INESSS; 2020. 44 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

**M<sup>me</sup> Lise Bertrand**, infirmière, experte-conseil, Service provincial Info-Santé 8-1-1, ministère de la Santé et des Services sociaux

**D<sup>re</sup> Julie Bestman-Smith**, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus

**D<sup>r</sup> Marc Brosseau**, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

**D<sup>r</sup> David Claveau**, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

**D<sup>r</sup> Patrick Daigneault**, pneumologue pédiatre, Centre mère-enfant Soleil, CHU de Québec

**D<sup>r</sup> Jeannot Dumaresq**, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

**M. Simon Dumont-Laviolette**, pharmacien, Pharmacie Farmer, Dupuis et Bergeron, Joliette

**M<sup>me</sup> Catherine Habel**, infirmière praticienne spécialisée en première ligne (IPS-PL), GMF-U St. Mary's, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

**D<sup>r</sup> Michel Libman**, microbiologiste-infectiologue, CUSM, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

**M. Christopher Marquis**, pharmacien, soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine

**D<sup>re</sup> Caroline Quach**, pédiatre-infectiologue, CHU Sainte-Justine

**D<sup>re</sup> Andrée Robillard**, médecin de famille, Hôpital Notre-Dame-de-la-Merci, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

**D<sup>re</sup> Roseline Thibeault**, pédiatre-infectiologue, Centre mère-enfant Soleil, CHU de Québec

**D<sup>re</sup> Francine Tourangeau**, microbiologiste-infectiologue, Hôpital régional de Rimouski, CISSS du Bas-Saint-Laurent

**D<sup>re</sup> Isabelle Viel-Therriault**, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec

## Déclaration de conflits d'intérêts

Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet. Les membres du comité consultatif sur le projet relatif au guide d'usage optimal sur le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la COVID-19 qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts, des activités personnelles ou des rôles qui entrent, paraissent entrer ou pourraient entrer en conflit avec le mandat confié par l'INESSS sont mentionnés ci-dessous.

**D<sup>re</sup> Julie Bestman-Smith** : membre du groupe de travail portant sur la révision du programme d'immunisation contre l'influenza au Québec publié en avril 2018

**M<sup>me</sup> Catherine Habel** : trésorière bénévole au sein du conseil d'administration de l'Association québécoise des infirmières et infirmiers (AQII) qui est un organisme sans but lucratif (OSBL) ayant comme mandat de soutenir le rayonnement et l'avancement de la profession infirmière au Québec. Participation à l'élaboration du congrès annuel de l'AQII (aucun financement de compagnie pharmaceutique)

**D<sup>re</sup> Caroline Quach** : membre du groupe de travail portant sur la révision du programme d'immunisation contre l'influenza au Québec publié en avril 2018 et membre du groupe de travail portant sur la revue systématique de la littérature pour l'Agence de la santé publique du Canada sur le stockpiling AV en cas de pandémie

## Futurs utilisateurs

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à formuler des commentaires sur la convivialité et la clarté du guide d'usage optimal sur le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la COVID-19 :

**M. Alexandre Chagnon**, pharmacien, Question pour un pharmacien, Granby, Québec

**D<sup>re</sup> Nathalie Champoux**, professeure agrégée de clinique au Département de médecine familiale, Université de Montréal

**M<sup>me</sup> Rosalie Gravel**, infirmière clinicienne, M. Sc. inf., Groupe de médecine familiale (GMF) des Grandes-Fourches, CIUSSS de l'Estrie - CHUS, Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Anne Maheu**, pharmacienne, GMF-U Bordeaux-Cartierville, CHSLD Notre-Dame-de-la-Merci, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

**M<sup>me</sup> Andrée-Anne Rhéaume**, infirmière clinicienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale, Québec

## Autres contributions

L'institut tient à remercier les personnes suivantes qui ont fourni de l'information et des conseils clés en lien avec l'indice d'activité grippale :

**M<sup>me</sup> Annick Des Cormiers**, M. Sc., épidémiologiste, responsable influenza et virus respiratoires émergents / infections nosocomiales / antibiorésistance, Direction de la vigie sanitaire, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, Ministère de la Santé et des Services sociaux

**M. Hugues Charest**, Ph. D., professeur associé, Laboratoire de Santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

## Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.



# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
INTRODUCTION .....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Questions d'évaluation .....	3
1.2. Recherche et méthode de synthèse de l'information et des recommandations cliniques publiées .....	4
1.2.1. Stratégie de recherche d'information .....	4
1.2.2. Repérage de nouveaux documents pour clarifier une information complémentaire .....	4
1.2.3. Sélection des documents .....	5
1.2.4. Évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	6
1.2.5. Extraction .....	6
1.2.6. Analyse et synthèse .....	6
1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des perspectives des parties prenantes .....	6
1.3.1. Repérage de l'information .....	6
1.3.2. Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations .....	7
1.3.3. Respect de la confidentialité et du code d'éthique.....	7
1.3.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles .....	7
1.4. Méthode délibérative et processus de formulation des recommandations .....	8
1.5. Validation par les pairs .....	8
1.6. Mise à jour du guide d'usage optimal .....	9
2. RÉSULTATS .....	10
2.1. Description des documents retenus .....	10
2.2. Guide d'usage optimal.....	11
2.2.1. Généralités .....	11
2.2.2. Syndrome d'allure grippale .....	11
2.2.3. Facteurs de risque de complications de l'influenza .....	14
2.2.4. Analyses de laboratoire relatives aux traitements .....	16
2.2.5. Modalités d'usage des antiviraux.....	17
2.2.6. Suivi.....	31
DISCUSSION.....	34
CONCLUSION .....	41
RÉFÉRENCES .....	42

## **TABLEAU**

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents .....	5
---	---

# RÉSUMÉ

## Introduction

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux le mandat d'élaborer un guide d'usage optimal des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza dans le contexte de la COVID-19. Ce guide destiné aux intervenants de première ligne est un outil d'aide à la décision pour prescrire les antiviraux aux personnes à risque de complications de l'influenza qui présentent un syndrome d'allure grippale. Cela a pour objectif de limiter le nombre de personnes qui devront être hospitalisées des suites de l'influenza et donc d'éviter d'utiliser les ressources du système de santé déjà surchargées par la crise sanitaire liée à la COVID-19.

## Méthodologie

Une revue systématique de guides de pratique clinique, de consensus d'experts, de conférences consensuelles, de lignes directrices et d'autres documents qui présentaient des recommandations cliniques concernant l'utilisation des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza a été menée dans le respect des normes de l'INESSS. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre janvier 2018 et septembre 2020. Les documents retenus ciblaient les enfants et les adultes qui présentent un syndrome d'allure grippale ou qui sont entrés en contact avec une personne qui présente un syndrome d'allure grippale. Les paramètres recherchés étaient les signes et symptômes du syndrome d'allure grippale, les facteurs de risque de complications de l'influenza, les modalités d'amorce des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza, les contre-indications, les précautions, les modes d'administration, les effets indésirables les plus fréquents et les interactions médicamenteuses les plus significatives qu'il est nécessaire de connaître pour administrer le traitement pharmacologique de même que le suivi nécessaire associé au traitement.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences réglementaires nord-américaines, d'agences d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou ordres professionnels qui ont abordé le thème des travaux. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour répertorier d'autres documents pertinents.

L'analyse de l'information a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec en période de pandémie de COVID-19, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur les perspectives des différentes parties prenantes consultées.

## Résultats

La recherche d'information a permis de répertorier 344 références, desquelles 5 documents contenant des recommandations de pratiques cliniques sur les modalités

d'usage des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant ou chez l'adulte ont été retenus. Deux guides de pratique clinique ont été jugés de qualité méthodologique adéquate pour leur utilisation selon la grille AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II*). Un document a été jugé adéquat à l'aide de la liste de vérification AACODS – *Authors, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date, Significance*. Finalement, deux documents Web qui proviennent d'institutions reconnues ont été retenus pour leurs données contextuelles malgré une méthodologie insuffisamment détaillée.

Le processus d'élaboration du guide d'usage optimal a permis d'établir les meilleures pratiques cliniques pour l'utilisation des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza pendant la pandémie de COVID-19. D'abord, la prophylaxie n'est généralement pas recommandée, mais pourrait être envisagée en tant que mesure de contrôle des éclosions dans un milieu de soins. Ensuite, les personnes à haut risque de complications qui ont eu un contact étroit avec une personne qui présente un syndrome d'allure grippale ou une influenza confirmée devraient recevoir un traitement présomptif, c'est-à-dire être traitées avant l'apparition d'un syndrome d'allure grippale. Les personnes qui présentent un syndrome d'allure grippale et qui ont un facteur de risque de complications de l'influenza devraient, quant à elles, recevoir un antiviral le plus rapidement possible, idéalement dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes, sans attendre les résultats d'analyse de laboratoire. Lorsque le syndrome d'allure grippale est peu sévère, le traitement est indiqué si les symptômes durent depuis 48 heures ou moins. Toutefois, les personnes à haut risque de complications et les personnes âgées de 75 ans ou plus qui ont un syndrome d'allure grippale peu sévère, de même que les personnes avec un syndrome d'allure grippale modérément sévère, progressif ou sévère, les personnes hospitalisées et celles qui résident dans un centre d'hébergement, de soins de longue durée ou une ressource intermédiaire devraient recevoir un antiviral même si les symptômes sont apparus depuis plus de 48 heures. L'oseltamivir et le zanamivir sont les deux antiviraux présentement disponibles. L'oseltamivir peut être utilisé pour toutes les populations, quoique des ajustements posologiques sont nécessaires pour les enfants et les personnes avec insuffisance rénale. Le zanamivir est recommandé pour les adultes et les enfants de sept ans et plus s'ils ne présentent pas une maladie pulmonaire sous-jacente et à condition qu'ils soient en mesure d'utiliser le dispositif Diskus®.

## **Conclusion**

L'élaboration du guide d'usage optimal des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la COVID-19 est fondée sur des données scientifiques bonifiées par la perspective de différents experts et cliniciens ainsi que par des aspects contextuels. L'appréciation des données qui proviennent de ces différentes sources a permis de réaliser ce guide d'usage optimal selon les meilleures pratiques cliniques disponibles.

# SUMMARY

Use of antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza in children and adults in the context of COVID-19

Report in support of the optimal use guide

## Introduction

The Ministère de la Santé et des Services sociaux asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux to produce an optimal use guide on antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza in the context of COVID-19. This guide for front-line health professionals is a decision support tool for prescribing antivirals to persons at risk for influenza complications who present with influenza-like illness. The goal is to limit the number of persons who will need to be hospitalized due to influenza and thus avoid using the health-care system's resources, which are already overburdened by the COVID-19 health crisis.

## Methodology

A systematic review of clinical practice guidelines, expert consensuses, consensus conference reports, guidance documents and other items containing clinical recommendations on the use of antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza was conducted in accordance with INESSS's standards. The literature search was limited to items published between January 2018 and September 2020. The selected documents concern children and adults with influenza-like illness or who have come into contact with someone with influenza-like illness. The search parameters were the signs and symptoms of influenza-like illness, the risk factors for influenza complications, the conditions for initiating antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza, the contraindications, the precautions, the methods of administration, the most common adverse effects, the most significant drug interactions that one should be aware of when administering pharmacological treatment, and the necessary follow-up of this treatment.

In addition, a manual literature search was carried out by consulting the websites of health technology assessment agencies and North American regulatory agencies, and those of government agencies and professional associations and bodies that have dealt with the topic of interest. The bibliographies of the selected publications were searched for other relevant items.

The data were analyzed from the perspective of contextualizing the practice in Québec during the COVID-19 pandemic, using mainly legislative, regulatory and organizational contextual information specific to Québec, and the perspectives of the different stakeholders consulted.

## Results

The information search yielded 344 references, of which five containing clinical practice recommendations on the conditions of use of antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza in children or adults were selected. Two clinical practice guidelines were considered to be of sufficient methodological quality for use, based on the AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II). One publication was deemed adequate based on the AACODS checklist (Authors, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date, Significance). Lastly, two Web documents from recognized institutions were selected for their contextual data, despite an insufficiently detailed methodology.

The process of developing the optimal use guide included establishing the best clinical practices regarding the use of antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza during the COVID-19 pandemic. First, prophylaxis is generally not recommended, but it may be considered as an outbreak control measure in a health-care facility. Second, people at high risk for complications who have had close contact with someone with influenza-like illness or confirmed influenza should receive presumptive treatment, i.e., be treated before the onset of influenza-like illness. Individuals with influenza-like illness who have a risk factor for influenza complications should receive an antiviral as soon as possible, ideally within 48 hours of symptom onset, without waiting for the laboratory results. In the case of mild influenza-like illness, treatment is indicated if the symptoms have lasted for 48 hours or less. However, individuals at high risk for complications, those 75 years of age or older with mild influenza-like illness, those with moderately severe, progressive or severe influenza-like illness, hospitalized patients, and individuals residing in a residential or long-term care center or an intermediate resource should receive an antiviral, even if they have had symptoms for more than 48 hours. Oseltamivir and zanamivir are the two antivirals currently available. Oseltamivir can be used in any population, although dosage adjustments are required for children and for patients with renal impairment. Zanamivir is recommended for adults and children 7 years of age and older if they do not have underlying pulmonary disease and provided they are able to use the Diskus™.

## Conclusion

The optimal use guide on antivirals for the treatment and prophylaxis of influenza in children and adults in the context of COVID-19 is based on scientific data, which were enhanced with the perspectives of different experts and clinicians, and with contextual information. The knowledge mobilization from these different sources enabled us to produce this optimal use guide based on the best available clinical practices.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AACODS	<i>Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date and Significance</i>
AAP	American Association of Pediatrics
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II</i>
AMMI Canada	Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHSLD	Centre d'hébergement et de soins de longue durée
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CMQ	Collège des médecins du Québec
FDA	Food and Drug Administration
GMF	Groupe de médecine de famille
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IPS	Infirmière praticienne spécialisée
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PIIQ	Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec
PIPOH	Population à qui s'adresse l'intervention, intervention, professionnels à qui s'adressent les travaux, paramètres d'intérêt ( <i>outcomes</i> ) ainsi que le milieu et le contexte clinique de l'intervention ( <i>health care setting</i> )
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPA	Résidence pour personnes âgées
SAG	Syndrome d'allure grippale
SCP	Société canadienne de pédiatrie
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques



# INTRODUCTION

## Problématique

Chaque année, particulièrement en période hivernale, le virus de l'influenza circule dans la communauté et les différents milieux de soins du Québec. La saison de la grippe varie d'année en année, mais elle dure généralement de la fin de l'automne jusqu'au printemps. L'utilisation de traitements antiviraux contre l'influenza pourrait jouer un rôle important dans le contexte de la circulation concomitante de ce virus et de la COVID-19. En effet, ces traitements pourraient minimiser la transmission secondaire de l'influenza, diminuer la durée et le nombre d'hospitalisations ou d'admissions aux soins intensifs et réduire le taux de mortalité [Aoki *et al.*, 2013].

Au Québec, l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relenza®) sont les seuls antiviraux inscrits à la liste du régime public d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Ces médicaments sont des inhibiteurs de la neuraminidase qui ont pour fonction d'empêcher la libération du virus de la grippe qui se trouve fixé sur les cellules respiratoires, prévenant ainsi sa réplication ultérieure. Pour cette raison, lorsque des antiviraux sont utilisés pour le traitement de l'influenza, il est important qu'ils soient administrés dès que possible, c'est-à-dire dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes [Jefferson *et al.*, 2014; Aoki *et al.*, 2013]. De ce fait, l'entrée en vigueur imminente de la loi 31<sup>1</sup>, qui vise notamment à permettre aux pharmaciens de prescrire certains médicaments lors de situations d'urgence, facilitera l'accès rapide aux traitements antiviraux pour prévenir les complications de la grippe chez certaines personnes plus vulnérables. Dans le contexte de la COVID-19, dont la deuxième vague pourrait coïncider avec la saison grippale, l'utilisation des antiviraux pour atténuer l'impact de la grippe pourrait être fort utile pour ne pas ajouter de pression additionnelle sur le système de santé québécois. Or, puisque les signes et symptômes associés à l'influenza s'apparentent étroitement à ceux de la COVID-19, le diagnostic différentiel entre les deux infections risque d'être un enjeu important lors de la prochaine saison grippale.

## Contexte de l'amorce des travaux

C'est donc dans ce contexte que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de réaliser un guide d'usage optimal (GUO) à l'attention des cliniciens de première ligne sur l'utilisation des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza dans le contexte de la circulation concomitante avec la COVID-19.

---

<sup>1</sup> Nom officiel : Loi modifiant principalement la Loi sur la pharmacie afin de faciliter l'accès à certains services, entrée en vigueur le 18 mars 2020 (voir communiqué de l'Ordre des pharmaciens du Québec, *Adoption du projet de loi 31*, disponible à : <https://www.opq.org/presse/adoption-du-projet-de-loi-31/>).

## **Livrables**

- Guide d'usage optimal
- Rapport en soutien aux travaux

## **Aspects exclus**

Les recommandations qui concernent les tests de détection de l'influenza et de la COVID-19 ont été élaborées dans un autre projet de l'INESSS intitulé *Utilisation pertinente des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection des virus SARS-CoV-2, influenza A/B et virus respiratoire syncytial (VRS) durant la saison grippale en période de pandémie*, publié en octobre 2020 [INESSS, 2020a].

# 1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie proposée pour la réalisation du GUO sur l'utilisation des antiviraux contre l'influenza dans le contexte de la circulation concomitante avec la COVID-19 respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été formulées selon les aspects à traiter dans le GUO. Pour chacune d'elles, une recherche documentaire a été réalisée. L'analyse de l'information a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur les perspectives des différentes parties prenantes consultées.

## 1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH – population à qui s'adresse l'intervention, interventions d'intérêt, professionnels à qui s'adressent les travaux, paramètres d'intérêt (*outcome*), et le milieu et le contexte de l'intervention (*health care setting*).

### Question globale

Quelles sont les meilleures modalités de pratique clinique relatives à l'usage d'antiviraux dans le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la circulation concomitante de la COVID-19?

### Questions d'évaluation

1. Quels sont les signes et symptômes d'allure grippale?
2. Quels sont les facteurs de risque de complications liés à la grippe?
3. Quelles sont les modalités de bonnes pratiques cliniques pour l'amorce d'une prophylaxie ou d'un traitement antiviral en ce qui concerne :
  - a) les principes de traitement?
  - b) les indications de prophylaxie et de traitement?
  - c) les posologies employées?
  - d) les contre-indications?
  - e) les précautions?
  - f) le mode d'administration?
  - g) les effets indésirables les plus fréquents?
  - h) les interactions médicamenteuses les plus significatives?
4. Quelles sont les modalités de bonnes pratiques cliniques pour effectuer le suivi?

## **1.2. Recherche et méthode de synthèse de l'information et des recommandations cliniques publiées**

### **1.2.1. Stratégie de recherche d'information**

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, Embase et Evidence-based Medicine Reviews (EBM Reviews). La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre janvier 2018 et octobre 2020. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche complémentaire a été effectuée au moyen du moteur de recherche Google afin de répertorier les documents non publiés. Les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies de la santé de pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques ont des similitudes avec ceux du Québec (ex. : États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Angleterre, Écosse) ont été consultées.

Une recherche manuelle de la littérature a aussi été effectuée en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont également été examinés. De plus, les monographies officielles des antiviraux homologués par Santé Canada ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par l'Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (e-CPS).

Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription et les avis d'évaluation des examens et analyses de laboratoire en lien avec le thème des travaux, ont été consultés, de même que les listes de médicaments publiées par la RAMQ à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicaments.

Enfin, les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents. La stratégie de recherche de l'information des documents est présentée dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2020b].

### **1.2.2. Repérage de nouveaux documents pour clarifier une information complémentaire**

La recherche de documents additionnels pour clarifier certaines notions a été requise pendant cet exercice. Lors de l'élaboration du guide, il s'est avéré nécessaire d'effectuer une revue narrative de la littérature dans le but de clarifier la définition d'une fièvre gériatrique. La recherche de documents a été réalisée avec le moteur de recherche Google. L'information contenue dans les documents ainsi repérés a été présentée aux

membres du comité consultatif pour ne retenir que les critères adéquats pour le GUO et le présent document.

### 1.2.3. Sélection des documents

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents est présenté dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2020b].

**Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents**

<b>Critères d'inclusion</b>	
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfants et adultes</li> </ul>
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oseltamivir (Tamiflu®)</li> <li>• Zanamivir (Relenza®)</li> </ul>
<b>Professionnels à qui s'adressent les travaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Professionnels de la santé de première ligne</li> </ul>
<b>Paramètres d'intérêt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome d'allure grippale (signes et symptômes, sévérité, complications)</li> <li>• Facteurs de risque de complications de l'influenza</li> <li>• Indications pour la prophylaxie et le traitement de l'influenza</li> <li>• Critères pour le choix de l'antiviral</li> <li>• Posologie et modalités d'administration des antiviraux</li> <li>• Suivi</li> </ul>
<b>Milieu ou contexte clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulatoire</li> <li>• Établissements de santé/centres d'hébergement de soins de longue durée ou ressources intermédiaires</li> <li>• Groupe de médecine de famille</li> <li>• Soins à domicile</li> </ul>
<b>Type de publication</b>	GPC, consensus d'experts, lignes directrices, revues systématiques qui contiennent des recommandations cliniques
<b>Année de publication</b>	2018 à 2020
<b>Critères d'exclusion</b>	
<b>Qualité méthodologique</b>	Document dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate à l'aide de la grille d'évaluation AGREE II ou AACODS
<b>Milieu ou contexte de l'intervention</b>	Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec

#### **1.2.4. Évaluation de la qualité méthodologique des documents**

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. La grille d'évaluation AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) a été utilisée pour évaluer la qualité méthodologique des documents comportant des recommandations [Brouwers *et al.*, 2010]. La fiabilité et la crédibilité des documents provenant de la littérature grise ont été appréciées à l'aide de la liste de vérification AACODS – *Authors, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date, Significance* [Tyndall, 2008].

La qualité méthodologique des GPC, des lignes directrices ou de tout autre document qui présente des recommandations cliniques n'a été évaluée que si les auteurs ont élaboré de nouvelles recommandations ou ont adapté celles d'autres organisations. Par conséquent, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée si des auteurs ont adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations.

#### **1.2.5. Extraction**

L'extraction de l'information clinique et des recommandations a été effectuée par une professionnelle scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. L'extraction a été vérifiée par une deuxième professionnelle scientifique.

#### **1.2.6. Analyse et synthèse**

L'information qui concerne les modalités de pratique est résumée sous la forme d'une synthèse narrative analytique ou comparative. Les recommandations extraites des documents retenus et l'argumentaire ont été regroupés dans des tableaux pour pouvoir les comparer et reconnaître les similarités et les différences.

### **1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des perspectives des parties prenantes**

#### **1.3.1. Repérage de l'information**

Les recommandations cliniques élaborées par l'INESSS sont le fruit de l'appréciation des données issues de la littérature avec les perspectives d'experts ou de cliniciens québécois ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec. L'information contextuelle est issue des documents suivants :

- Directives du MSSS et de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) concernant l'influenza et la COVID-19 (ex. : directives relatives au dépistage);

- Lois et règlements :
  - Projet de loi 31 modifiant la Loi sur la pharmacie afin de favoriser l'accès à certains services.

Les perspectives d'experts ou de cliniciens ont été obtenues principalement par la consultation des parties prenantes qui ont participé aux travaux des comités établis par l'INESSS.

#### **1.3.1.1. Comité consultatif**

Un comité consultatif a été mis sur pied afin d'accompagner l'INESSS dans ses travaux. Ce comité avait pour mandat d'assister l'INESSS afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires de ce rapport.

#### **1.3.2. Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations**

La contribution des parties prenantes a été documentée en utilisant des fiches d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants abordés et les précisions sur le suivi qui a été effectué. Les consultations de groupes ont de plus été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibération privilégiées ainsi que le processus décisionnel qui a mené aux conclusions ont aussi été documentés.

#### **1.3.3. Respect de la confidentialité et du code d'éthique**

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme pour protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

#### **1.3.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles**

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier ont déclaré les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elles ont également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, laquelle a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations

déclarées. Aucune modalité particulière n'a dû être appliquée dans le cadre du présent dossier. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles a été divulgué publiquement dans les pages liminaires du présent rapport, par souci de transparence.

#### **1.4. Méthode délibérative et processus de formulation des recommandations**

Le GUO a été élaboré avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau a été présenté aux membres du comité consultatif, qui met en parallèle : 1) l'information clinique; 2) l'information contextuelle; 3) les perspectives des parties prenantes consultées; et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information.

Les membres du comité consultatif ont par la suite échangé dans un processus délibératif informel en vue d'élaborer ce document. Puis, ils se sont prononcés sur les documents finaux, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Le contenu qui a obtenu un consensus des membres du comité consultatif a été retenu. À défaut d'un consensus sur la portée d'une information ou d'une recommandation ou sur la pertinence de son inclusion dans le GUO, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Le contenu a été élaboré en considérant les données scientifiques, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers ainsi que l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec.

Le processus d'élaboration du GUO et du rapport en soutien a également nécessité l'examen, avec le comité consultatif, de la portée de leur application pour la population cible et des répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

À la suite des rencontres, le GUO et le rapport en soutien ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires.

#### **1.5. Validation par les pairs**

Plusieurs futurs utilisateurs potentiels venant de diverses régions du Québec ont été consultés pour s'assurer de la qualité globale du GUO, de la clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de l'applicabilité des recommandations dans leur milieu de soins. Un sondage de type SurveyMonkey® en ligne a été effectué à la fin du mois de septembre pour recueillir leurs commentaires sur le guide. La liste des participants à ce sondage est présentée dans les pages liminaires du présent document. Les commentaires des futurs utilisateurs potentiels ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, le cas échéant. Ils sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs disponibles dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2020b].

## **1.6. Mise à jour du guide d'usage optimal**

Ce GUO contient des recommandations adaptées au contexte de la pandémie de COVID-19. Une évaluation de la pertinence de mettre à jour le GUO sera réalisée régulièrement pendant la pandémie et à nouveau une fois la pandémie terminée pour s'assurer que les recommandations sont adéquates pour le contexte sociosanitaire en cours. Par la suite, la pertinence d'effectuer une mise à jour sera déterminée minimalement tous les quatre ans.

## 2. RÉSULTATS

### 2.1. Description des documents retenus

La recherche d'information a permis de répertorier 344 documents, desquels ont été retenus 5 documents qui comportent des recommandations relatives à l'usage des antiviraux contre l'influenza chez des adultes ou des enfants. De ces documents, seuls le guide de pratique clinique canadien produit par l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie (AMMI) Canada [Aoki *et al.*, 2019] et le guide de pratique clinique américain produit par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) [Uyeki *et al.*, 2019] ont été jugés de qualité méthodologique adéquate pour leur utilisation selon la grille AGREE II. La fiabilité et la crédibilité du document de l'American Academy of Pediatrics (AAP) [AAP, 2020] ont été jugées acceptables pour son utilisation dans les présents travaux selon la grille AACODS.

Puisque les recommandations émises par la Société canadienne de pédiatrie (SCP) [Allen, 2018] sont fréquemment consultées pour la prise en charge des enfants, elles ont été incluses – malgré une méthodologie insuffisamment détaillée – pour contextualiser les recommandations en pédiatrie. Finalement, les recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [CDC, 2020] ont aussi été incluses compte tenu du fait que leurs lignes directrices sont reconnues mondialement et qu'elles sont largement appliquées.

Ainsi, les documents retenus pour l'élaboration du présent guide d'usage optimal des antiviraux contre l'influenza sont les suivants :

- *Use of antiviral drugs for seasonal influenza: Foundation document for practitioners—Update 2019* [Aoki *et al.*, 2019].
- *Les antiviraux contre la grippe : des conseils aux praticiens* [Allen, 2018].
- *Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza* [Uyeki *et al.*, 2019].
- *Influenza antiviral medications: Summary for clinicians* [CDC, 2020].
- *Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2020-2021* [AAP, 2020].

Par ailleurs, aucun des documents répertoriés n'abordait l'usage des antiviraux contre l'influenza dans le présent contexte d'urgence sanitaire liée à la COVID-19.

Le processus de sélection des documents sous forme de diagramme de flux, la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion, de même que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus sont présentés dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2020b].

## 2.2. Guide d'usage optimal

### 2.2.1. Généralités

La section « Généralités » du GUO contient simplement un rappel qui précise que l'élaboration des recommandations du guide a été effectuée dans le cadre de l'urgence sanitaire liée à la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

Ainsi, l'information générale pertinente à communiquer dans le GUO est la suivante :

► Les recommandations cliniques de ce guide s'appliquent pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la COVID-19.

### 2.2.2. Syndrome d'allure grippale

Comme il a été précisé à la section 2.2.5.1 dans les principes de traitement, les antiviraux contre l'influenza doivent idéalement être pris le plus rapidement possible après le début des symptômes. Pour ce faire, les membres du comité consultatif ont souligné l'importance d'utiliser une approche basée sur les symptômes, sans attendre un résultat d'analyse qui confirme l'infection à l'influenza.

Dans le contexte actuel de pandémie de COVID-19, il est important que les personnes qui présentent des syndromes d'allure grippale (SAG), de gastroentérite ou compatibles avec la COVID-19 suivent les recommandations des autorités de la santé publique. Cette mention a été ajoutée au GUO et contient un hyperlien vers le site du gouvernement du Québec [Gouvernement du Québec, 2020] qui résume toutes les consignes à suivre. Un hyperlien vers le site du gouvernement du Canada [Gouvernement du Canada, 2020] a aussi été ajouté pour consulter les signes et symptômes de la COVID-19. Cette référence a été sélectionnée parce qu'elle s'adresse aux cliniciens et est mise à jour régulièrement, ce qui est particulièrement important avec l'évolution rapide des connaissances concernant la COVID-19.

Toutes les personnes qui présentent des symptômes compatibles avec un SAG, une gastroentérite ou la COVID-19 doivent suivre les recommandations des autorités de la santé publique.

En ce qui concerne les signes et symptômes associés au SAG, le guide d'AMMI Canada [Aoki *et al.*, 2019] mentionne que l'influenza commence généralement par une fièvre, des symptômes respiratoires (toux, douleur à la gorge) ainsi que des symptômes systémiques (myalgie, arthralgie et maux de tête). Les guides états-uniens énumèrent les mêmes signes et symptômes et en ajoutent quelques autres comme la fatigue, des malaises, la faiblesse, une rhinorrhée et des douleurs thoraciques [CDC, 2020; Uyeki *et al.*, 2019]. De plus, ces trois guides précisent que des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements) peuvent aussi survenir, et ce, plus fréquemment chez les enfants.

Puisqu'il existe de nombreuses maladies infectieuses pulmonaires dont les symptômes ressemblent à ceux de l'influenza, y compris la COVID-19, il est important d'inclure dans le GUO les signes et symptômes les plus représentatifs possibles de l'influenza. Dans le contexte de la pratique québécoise, un document produit par le Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ) mentionne que la définition clinique la plus spécifique du SAG inclurait les trois symptômes suivants : une apparition soudaine de fièvre, une toux nouvelle ou aggravée et au moins un de ces symptômes : mal de gorge, arthralgies, myalgies, prostration ou fatigue extrême [CINQ, 2019a]. Ce même document souligne qu'une définition plus sensible qui requiert la présence de fièvre ou de toux accompagnées d'un des autres symptômes pourrait cependant être utilisée pendant la saison des virus respiratoires pour permettre de détecter plus rapidement une infection par un virus.

Lorsque les signes et symptômes du SAG ont été discutés avec les membres du comité consultatif, ces derniers ont mentionné que le seuil de température pour la fièvre est généralement fixé à 38,5 °C puisque 39 °C est une température déjà élevée chez un adulte. Selon la perspective des membres du comité, il serait aussi pertinent d'ajouter une note précisant que la prise de température doit être faite par voie rectale chez les jeunes enfants puisqu'ils ont souvent de la difficulté à garder la bouche fermée, ce qui ne permet pas une prise de température précise par voie orale chez cette population. La note précise aussi que la fièvre chez les enfants correspond à une température  $\geq 38,3$  °C. Les membres du comité consultatif étaient par ailleurs en accord avec la présentation des autres symptômes typiques du SAG basée sur le document du CINQ [2019a] tel que reproduit dans l'encadré bleu ci-après.

En ce qui a trait aux autres symptômes du SAG et aux particularités liées à certains groupes de population, il a été confirmé lors d'une rencontre des membres du comité consultatif que des symptômes gastro-intestinaux – diarrhée, nausées, vomissements et douleurs abdominales – pouvaient être plus fréquents chez les enfants. Les très jeunes enfants, quant à eux, peuvent avoir des symptômes frustes ou non spécifiques comme une rhinorrhée, une atteinte de l'état général, un refus de s'alimenter ou de boire, et une baisse d'intérêt dans les activités. Selon les membres du comité, il n'est pas possible de spécifier un intervalle d'âge précis pour définir la notion de « très jeunes enfants ». Cette locution est toutefois suffisante pour aiguiller le jugement clinique des professionnels de la santé qui utiliseront le guide.

Finalement, les membres du comité consultatif sont en accord avec le fait de souligner que les personnes âgées ont aussi une présentation atypique des symptômes comme une toux parfois tardive ou encore une fièvre parfois absente. Un des membres a également précisé que la fièvre peut être différente chez les personnes âgées et qu'elle est alors qualifiée de fièvre gériatrique. Un document publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) relevé par une revue narrative de la littérature définit une fièvre gériatrique selon un des critères suivants : 1) une seule prise de température orale supérieure à 37,8 °C, ou 2) une prise répétée de la température supérieure à 37,2 °C par voie orale ou supérieure à 37,5 °C par voie rectale, ou encore 3) une seule prise de température par voie orale, tympanique, axillaire ou rectale supérieure de 1,1 °C

comparativement à la température de base prise par la même voie [CINQ, 2014]. Ces critères étaient aussi présentés dans un guide de pratique clinique endossé par l’American Geriatrics Society, la Gerontological Society of America, la section de médecine clinique de l’IDSA et la Society for Healthcare Epidemiology of America, publié en 2001 [Bentley *et al.*, 2001].

Les membres du comité consultatif étaient en accord avec l’inclusion de ces critères pour définir la fièvre gériatrique qui ont été ajoutés en note au tableau des signes et symptômes du syndrome d’allure grippale.

À la suite de l’appréciation de l’information des guides de pratique clinique, des données contextuelles et de la perspective clinique des experts, un tableau qui présente les symptômes typiques et les autres symptômes et particularités a été intégré au GUO.

SYNDROME D'ALLURE GRIPPALE	
SYMPTÔMES TYPIQUES	AUTRES SYMPTÔMES ET PARTICULARITÉS
<p><b>Symptômes les plus fréquents :</b> Apparition soudaine de fièvre<sup>1</sup> (≥ 38,5°C) OU de toux (sèche), ET d’au moins l’un des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Mal de gorge</li> <li>▶ Arthralgie</li> <li>▶ Myalgie</li> <li>▶ Prostration<sup>2</sup> ou fatigue extrême</li> </ul>	<p><b>Chez les adultes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Maux de tête</li> </ul> <p><b>Chez les enfants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Symptômes gastro-intestinaux (ex. : nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales)</li> </ul> <p><i>N. B. : Chez les très jeunes enfants, les symptômes peuvent être frustes ou non spécifiques, tels que la rhinorrhée, l’atteinte de l’état général, le refus de s’alimenter ou de boire et la baisse d’intérêt dans les activités.</i></p> <p><b>Chez les personnes âgées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Toux parfois tardive</li> <li>▶ Fièvre gériatrique<sup>3</sup> ou parfois absente</li> </ul>

1. Prise de température par voie rectale chez les jeunes enfants. La fièvre chez les enfants se définit comment étant ≥ 38,3 °C.  
2. Prostration : état d’abattement physique et psychologique extrême, de faiblesse et d’inactivité totale.  
3. La fièvre gériatrique se définit par l’un ou l’autre des critères suivants : a) prise de température orale unique > 37,8 °C ou b) prise de température répétée orale > 37,2 °C ou rectale > 37,5 °C ou c) prise de température unique (orale, tympanique, axillaire ou rectale) > 1,1 °C supérieure à la température basale de la personne (prise précédemment par la même voie).

L’approche thérapeutique présentée dans les guides de pratique clinique retenus et reprise dans le présent GUO s’appuie en grande partie sur la sévérité du SAG. Un tableau qui permet de reconnaître la sévérité du SAG a donc été élaboré à partir de l’information présentée principalement dans le guide d’AMMI Canada [Aoki *et al.*, 2019].

Cette information a été validée par les membres du comité consultatif selon leurs perspectives cliniques. Le tableau suivant a été inclus dans le GUO :

SÉVÉRITÉ DU SAG		
PEU SÉVÈRE	MODÉRÉMENT SÉVÈRE	SÉVÈRE
Symptômes typiques parfois accompagnés de diarrhée et de vomissements	Symptômes typiques ET signes ou symptômes plus sévères : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Douleurs thoraciques</li> <li>▶ Hypoxie légère</li> <li>▶ Insuffisance cardiopulmonaire (ex. : hypotension artérielle)</li> <li>▶ Atteinte légère du système nerveux central (ex. : confusion, altération de l'état mental)</li> <li>▶ Déshydratation grave</li> <li>▶ Exacerbation des maladies chroniques existantes</li> </ul>	Signes et symptômes associés aux conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Insuffisance respiratoire nécessitant une oxygénothérapie</li> <li>▶ Anomalies du système nerveux central (ex. : encéphalite, encéphalopathie)</li> <li>▶ Complications liées à une hypotension artérielle (ex. : choc, défaillance d'organe)</li> <li>▶ Myocardite ou rhabdomyolyse</li> <li>▶ Infection bactérienne secondaire invasive (ex. : fièvre élevée persistante et autres symptômes au-delà de 3 jours)</li> </ul>

### 2.2.3. Facteurs de risque de complications de l'influenza

Outre la présence et la sévérité du SAG de la personne, un autre aspect important qui permet de déterminer si le traitement antiviral est approprié est la présence de facteurs de risque de complications. Les facteurs de risque de complications de l'influenza énumérés dans les guides d'AMMI Canada, de la Société canadienne de pédiatrie, de l'IDSA et de l'AAP sont les mêmes dans les quatre documents à l'exception de la période *post-partum*. Le guide d'AMMI Canada inclut dans les facteurs de risque de complications de l'influenza les femmes enceintes jusqu'à quatre semaines après l'accouchement [Aoki *et al.*, 2019] alors que les guides états-uniens incluent plutôt les femmes enceintes jusqu'à deux semaines *post-partum* [AAP, 2020; Uyeki *et al.*, 2019]. Les listes complètes des différents documents sont présentées dans le document *Annexes complémentaires*.

Seul le guide de pratique clinique produit par l'AAP reconnaît qu'une co-infection avec le virus SARS-CoV-2 – virus responsable de la COVID-19 – pourrait être une comorbidité de l'influenza même si l'impact réel de cette co-infection est encore inconnu [AAP, 2020]. Selon la perspective clinique actuelle des membres du comité consultatif, la COVID-19 ne semble pas constituer un facteur de risque de complications de l'influenza.

Les membres du comité consultatif ont souligné le fait que les facteurs de risque présentés dans le présent GUO devraient être arrimés à ceux établis lors de la *Révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec* [CIQ, 2018a] utilisés par le *Protocole d'immunisation du Québec* (PIC) [MSSS, 2020a]. Le CIQ a d'ailleurs émis un avis en juin 2020 quant au maintien des groupes ciblés dans le cadre du Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec dans le contexte de la COVID-19 [INSPQ, 2020a]. En résumé, les facteurs de risque de complications de l'influenza utilisés par le PIC pour déterminer les personnes qui seront vaccinées contre l'influenza sont les suivants :

- les personnes âgées de 75 ans et plus;
- les personnes âgées de 6 mois à 74 ans qui présentent des troubles cardiaques ou pulmonaires qui nécessitent un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers, des états chroniques ou des conditions médicales qui entraînent une diminution de l'évacuation des sécrétions respiratoires ou des risques d'aspiration;
- les résidents de tout âge des centres d'hébergement et de soins de longue durée et des ressources intermédiaires;
- les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans sous traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique (risque augmenté de développer un syndrome de Reye);
- les femmes enceintes qui présentent une des conditions mentionnées précédemment ou les femmes enceintes en bonne santé au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre;
- les personnes qui vivent dans les communautés éloignées ou isolées.

Il est aussi mentionné dans ce document que les enfants âgés de moins de six mois sont considérés comme étant à risque élevé de complications. Ils ne sont toutefois pas inclus dans la liste des indications pour la vaccination puisque le vaccin n'est pas indiqué pour cette population [MSSS, 2020a]. Dans le cadre du présent GUO, il est cependant pertinent d'inclure les enfants de moins de deux ans qui sont généralement considérés comme les plus à risque de complications de l'influenza. Les guides de pratique clinique retenus de même que les membres du comité consultatif soulignent tout de même que tous les enfants de moins de 5 ans présentent un risque plus élevé de complications, les enfants de moins de 6 mois étant les plus à risque, suivis des enfants de 6 à 23 mois, puis des enfants de 2 à 4 ans [AAP, 2020; Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019; Allen, 2018]. Ces mêmes guides et les membres du comité consultatif insistent sur le fait que l'âge seul ne constitue pas un facteur de risque suffisant pour amorcer un traitement antiviral contre l'influenza lorsque le SAG est peu sévère. Deux notes de bas de tableau qui donnent ces précisions ont donc été ajoutées. En ce qui concerne les résidents de centres d'hébergement et de soins de longue durée et des ressources intermédiaires, les parties prenantes consultées ont soulevé qu'il serait important d'inclure dans cette population les personnes qui vivent dans les résidences pour aînés puisqu'ils appartiennent aussi à cette catégorie de personnes à risque de complications de l'influenza.

Par ailleurs, une troisième note de bas de tableau a aussi été ajoutée pour apporter des précisions quant à la notion de « territoire isolé ou éloigné » qui est déterminée par les autorités de la santé publique concernée. Un hyperlien vers un document produit par le Comité sur l'immunisation du Québec [CIQ, 2018b] y est inséré pour en trouver les définitions.

Finalement, comme mentionné à la section 2.2.5 du présent rapport, l'approche thérapeutique est légèrement différente pour certaines personnes à haut risque de complications de l'influenza. Il était donc nécessaire de définir dans la section des facteurs de risque de complications de l'influenza les personnes incluses dans la

catégorie dite à « haut risque ». En général, les guides de pratique clinique retenus restent vagues quant à la définition de cette catégorie de personnes et se contentent de mentionner les personnes à haut risque de complications de l'influenza. Les guides d'AMMI Canada et de l'IDSA évoquent les personnes avec une immunosuppression significative en donnant comme exemple les receveurs de cellules souches hématopoïétiques ou d'un transplant d'organe solide [Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019].

Questionnés à ce sujet, les membres du comité consultatif ont mentionné qu'il était difficile d'établir une liste exhaustive des personnes qui peuvent être considérées comme étant à haut risque de complications de l'influenza. Certains membres ont quand même fait remarquer qu'il était important de fournir des exemples pour permettre d'aiguiller le jugement clinique des professionnels qui utiliseront le guide d'usage optimal. Après discussion, les membres du comité consultatif se sont entendus pour dire, selon leur perspective clinique, que les personnes immunosupprimées comme les receveurs d'une allogreffe ou d'une greffe d'organe solide récente et les personnes sous chimiothérapie, les personnes avec des pneumopathies sévères et celles avec des comorbidités multiples seraient parmi les plus à risque de complications de l'influenza. D'autres personnes pourraient aussi être incluses dans cette liste qui n'a pas pour objectif d'être une énumération exhaustive de tous les facteurs de haut risque de complications. Le jugement clinique reste donc un élément important dans cette évaluation.

Les facteurs de risque de complications de l'influenza suivants ont été inclus dans le GUO :

RISQUE DE COMPLICATIONS	HAUT RISQUE DE COMPLICATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Enfant âgé de moins de 2 ans<sup>1-2</sup></li> <li>▶ Personne âgée de 75 ans et plus</li> <li>▶ Résident d'un centre d'hébergement et de soins de longue durée, d'une résidence pour aînés ou d'une ressource intermédiaire, qu'ils soient publics ou privés</li> <li>▶ Personne qui présente une maladie chronique ou une condition qui nécessite un suivi médical régulier (ex. : maladie cardiaque, pulmonaire, rénale, hépatique, hématologique, neurologique, cancer, immunosuppression, obésité importante)</li> <li>▶ Enfant et adolescent (âgé de moins de 18 ans) sous traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique</li> <li>▶ Femme enceinte en bonne santé au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre OU qui présente une maladie ou une condition chronique, quel que soit le stade de grossesse</li> <li>▶ Personne qui vit dans une communauté éloignée ou isolée<sup>3</sup></li> </ul>	<p>Certaines personnes peuvent être considérées comme étant à haut risque de complications de l'influenza selon le jugement clinique, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Personnes immunosupprimées (ex. : receveurs d'une allogreffe ou d'une greffe d'organe solide récente, personnes sous chimiothérapie)</li> <li>▶ Personnes avec pneumopathies sévères</li> <li>▶ Personnes avec comorbidités multiples</li> </ul>

1. Les enfants âgés de moins de 6 mois sont les plus à risque de complications de l'influenza suivis par les enfants âgés de 6 à 23 mois puis ceux âgés de 2 à 4 ans.  
2. Chez les enfants avec un SAG peu sévère, le traitement antiviral n'est pas recommandé si l'âge est le seul facteur de risque de complications de l'influenza.  
3. La délimitation d'un territoire isolé ou éloigné est déterminée par les autorités de santé publique concernées.

#### 2.2.4. Analyses de laboratoire relatives aux traitements

Il existe des analyses de laboratoire, particulièrement les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN), qui permettent de confirmer une infection par les virus de l'influenza

de types A et B. En cette période de pandémie de COVID-19, les personnes qui présentent un SAG pourraient être positives pour le SARS-CoV-2, pour un virus de l'influenza ou encore pour un autre virus respiratoire. Puisque les diverses maladies causées par les différents virus respiratoires sont difficiles à discriminer sur la seule base des symptômes, l'utilisation des analyses de laboratoire est essentielle lorsque l'identification du virus est nécessaire. Des travaux de l'INESSS publiés en octobre 2020 [INESSS, 2020a] présentent un algorithme décisionnel pour une *Utilisation pertinente des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection des virus SARS-CoV-2, influenza A/B et virus respiratoire syncytial (VRS) durant la saison grippale en période de pandémie*. Une référence à ces travaux a été insérée au GUO pour diriger les professionnels de la santé qui s'intéressent à cet aspect.

- Les recommandations qui concernent l'utilisation pertinente des analyses associées aux différents virus respiratoires (SARS-CoV-2, influenza et virus respiratoire syncytial) durant la saison grippale en période de pandémie de COVID-19 sont disponibles [ici](#).

## **2.2.5. Modalités d'usage des antiviraux**

### **2.2.5.1. Principe de traitement**

Comme il a été mentionné à la section précédente, il existe des analyses qui permettent de confirmer si l'influenza est à l'origine du SAG d'une personne. Le CDC indique que la décision d'amorcer un traitement antiviral ne devrait pas attendre une confirmation d'analyses de laboratoire puisque les bénéfices cliniques sont les plus importants lorsque l'antiviral est amorcé le plus près possible du début des symptômes [CDC, 2020]. L'IDSA propose la même recommandation pour les personnes hospitalisées et les résidents d'établissements de soins de longue durée [Uyeki *et al.*, 2019]. La nécessité d'amorcer le traitement le plus tôt possible et idéalement dans les 48 premières heures de l'apparition des symptômes est recommandée dans la plupart des documents retenus [CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019; Allen, 2018]. Les guides canadiens affirment même que les plus grands bénéfices sont obtenus lorsque le traitement est amorcé au cours des 12 premières heures qui suivent l'apparition des symptômes [Aoki *et al.*, 2019; Allen, 2018].

Par ailleurs, AMMI Canada, l'IDSA et le CDC recommandent aussi d'être à l'affût de l'activité virale de l'influenza publiée par les agences de santé publique et de considérer la probabilité d'une infection par l'influenza avant d'amorcer un traitement [CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019]. Ces mêmes organisations exposent le fait que l'apparition de virus résistants aux antiviraux est un enjeu étroitement surveillé par les diverses agences de santé publique pour s'assurer que les traitements disponibles sont efficaces. La sensibilité des virus de l'influenza à l'oseltamivir et au zanamivir fait donc partie des renseignements publiés dans les rapports sur l'activité virale.

Les membres du comité consultatif ont aussi mis l'accent sur l'importance d'adhérer à ces principes. Il est en effet important qu'une certaine activité grippale soit présente pour justifier l'administration d'antiviraux contre l'influenza, particulièrement dans le contexte de la COVID-19 puisque les signes et symptômes des deux maladies sont similaires.


C'est pour cette raison qu'un hyperlien qui mène vers l'indice d'activité grippale publié par le MSSS [2020b] a été ajouté dans le GUO. Selon les parties prenantes consultées et l'information disponible sur le site Web du MSSS, l'indice d'activité grippale est une mesure synthèse descriptive de l'évolution temporelle de la circulation des virus de l'influenza au Québec. Les données en lien avec l'activité virologique cumulées par le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), couplées à d'autres indicateurs cliniques et épidémiologiques disponibles dans le réseau de la santé publique, servent de base à l'élaboration de cet indice pendant la saison de l'influenza et tout au long de l'année. Les indicateurs considérés sont les suivants :

- le pourcentage de TAAN positifs pour l'influenza rapportés par les laboratoires sentinelles;
- le nombre de consultations pour fièvre et toux et de diagnostics de grippe dans les urgences;
- le nombre d'éclotions attribuées à l'influenza en CHSLD;
- le nombre d'appels pour un SAG à Info-Santé;
- le nombre d'admissions pour influenza ou pneumonie dans les centres hospitaliers.

La direction de la vigie sanitaire au MSSS, en collaboration avec le LSPQ, analyse les données recueillies par le système de surveillance de l'influenza et qualifie l'indice d'activité grippale selon un gradient (nul, très faible, faible, modéré, élevé ou très élevé) et une tendance (stable, à la hausse, à la baisse). Le début de la saison grippale est annoncé lorsque le pourcentage de TAAN positif est supérieur à 1,86 % pendant 2 semaines consécutives combiné aux tendances des indicateurs cliniques mentionnés ci-haut. En saison grippale, l'indice d'activité grippale est mis à jour chaque semaine sur le site Web du MSSS [2020b]. Le bulletin *Flash grippe*, permet aussi de fournir l'information concernant l'évolution de la situation épidémiologique de la grippe et des autres virus respiratoires au Québec. Puisque la gradation de l'indice d'activité grippale se base principalement sur une analyse plus ou moins subjective de plusieurs indicateurs cliniques et épidémiologiques, il s'avère difficile, pour la majorité des membres du comité consultatif consultés, de se prononcer et d'établir un seuil précis d'indice à partir duquel la prophylaxie ou le traitement contre l'influenza pourrait être envisagé. En plus de l'indice d'activité grippale national, les cliniciens tiennent compte de la situation dans leur pratique locale (ex. le nombre de cas de SAG qu'ils ont eux-mêmes traités) de même que de la situation et de la condition clinique de la personne à traiter pour prendre une décision. Les membres du comité recommandent donc de ne pas spécifier de seuil précis pour justifier le traitement antiviral et de faire appel au jugement clinique du clinicien.

Bien sûr, lorsque des analyses de laboratoire confirment une infection par l'influenza, il sera également approprié de traiter. Il est toutefois important de préciser qu'il n'est pas nécessaire d'attendre un résultat d'analyse pour amorcer le traitement antiviral lorsqu'il y a suspicion clinique d'influenza. Selon l'avis des membres du comité consultatif, trop de

cliniciens attendent une confirmation par un laboratoire avant d'amorcer un traitement antiviral contre l'influenza, ce qui diminue les bénéfices potentiels du traitement. Ainsi, ces principes de bonne pratique clinique ont été intégrés dans le présent GUO pour inciter plus de cliniciens à prescrire le plus tôt possible les antiviraux contre l'influenza lorsqu'il y a suspicion clinique et avant la réception des résultats d'analyse.

PRINCIPE DE TRAITEMENT	
	Le traitement ou la prophylaxie contre l'influenza devraient être envisagés, peu importe le statut vaccinal, lorsque :
	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ l'indice d'activité grippale démontre la présence des virus de l'influenza de type A ou B sensibles aux options thérapeutiques disponibles OU</li><li>▶ le résultat d'analyse révèle la présence de l'influenza de type A ou B sensible aux options thérapeutiques disponibles</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Lorsque cela est indiqué, amorcer un traitement antiviral le plus tôt possible, dès la suspicion clinique et idéalement dans les 48 heures qui suivent le début des symptômes, <b>sans attendre la confirmation de l'infection par le virus de la grippe.</b></li></ul>

### 2.2.5.2. Usage des antiviraux en prophylaxie

Les antiviraux contre l'influenza peuvent être utilisés en prophylaxie pour prévenir le développement de la grippe en cas d'exposition probable ou récente au virus. Le guide d'AMMI Canada [Aoki *et al.*, 2019] décrit trois stratégies de prophylaxie : la prophylaxie saisonnière qui est administrée pendant toute la durée d'une saison d'influenza ou d'une éclosion; la prophylaxie postexposition qui est administrée le plus tôt possible après un contact; et la prophylaxie en mesure de contrôle des éclosions.

De manière générale, les guides de pratique clinique retenus ne recommandent pas un usage étendu de la prophylaxie, et la SCP ne recommande d'emblée aucune forme de prophylaxie pour les enfants [Allen, 2018]. Selon l'IDSA et le CDC, la prophylaxie saisonnière ou préexposition devrait être limitée au contrôle des éclosions qui surviennent dans les établissements de soins [CDC, 2020; Uyeki *et al.*, 2019]. Les documents retenus émettent tout de même quelques recommandations pour l'usage des antiviraux contre l'influenza en prophylaxie préexposition pour des circonstances exceptionnelles qui n'ont pas leur place dans un GUO qui s'adresse aux intervenants de première ligne. Ces usages sont présentés dans le tableau F-2 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2020b].

Dans le même ordre d'idées, la prophylaxie postexposition n'est généralement pas recommandée, entre autres à cause des risques d'administrer une dose sous-thérapeutique à une personne infectée. Pour cette raison, AMMI Canada et le CDC recommandent plutôt d'utiliser les antiviraux en traitement précoce ou présomptif ou de surveiller l'apparition des symptômes et de les traiter rapidement lorsqu'ils surviennent [CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019]. Encore une fois, les guides de pratique clinique recommandent tout de même certains usages exceptionnels de prophylaxie postexposition dans la communauté qui sont énumérés dans le tableau F-2 du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2020b].

Dans l'état des connaissances intitulé *Maintien d'une réserve d'antiviraux contre l'influenza en prévision d'une pandémie de grippe* publié par l'INESSS en 2017, Gilbert et Brouard ont effectué une revue systématique de la littérature pour, entre autres, déterminer l'efficacité des antiviraux dans divers contextes, y compris en prophylaxie. L'analyse des documents sélectionnés pour ce rapport leur a permis de conclure que « l'oseltamivir et le zanamivir semblent efficaces pour réduire la transmission secondaire du virus de l'influenza durant une pandémie, lorsqu'ils sont employés en prophylaxie dans un ménage comprenant un membre infecté » [INESSS, 2017]. Toutefois, le présent GUO ne s'inscrit pas dans un contexte de pandémie d'influenza, ce qui rend l'extrapolation de ces conclusions dans un contexte de grippe saisonnière difficile.

La prophylaxie est une des mesures recommandées pour le contrôle des éclosions institutionnelles, en combinaison avec les autres mesures disponibles comme la vaccination, le traitement par antiviraux, en plus des mesures d'hygiène, de distanciation sociale et la surveillance des nouveaux cas [CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019]. D'ailleurs, l'IDSA recommande d'appliquer ces mesures de contrôle dès que possible lorsque deux cas d'influenza confirmés surviennent dans les 72 heures chez les résidents ou patients d'une même aile ou unité de centre [Uyeki *et al.*, 2019].

En tant que mesure de contrôle d'une éclosion institutionnelle (établissement de soins de longue durée, résidence pour personnes âgées, centre correctionnel, hôpital), les situations pour lesquelles la chimioprophylaxie est recommandée sont les suivantes :

1. Pour tous les résidents ou patients exposés qui n'ont pas une influenza présumée ou confirmée dès que possible, peu importe leur statut vaccinal [Uyeki *et al.*, 2019];
2. En prophylaxie préexposition pour les résidents ou patients de l'aile ou de l'unité affectée par l'éclosion [Uyeki *et al.*, 2019];
3. Pour les membres du personnel pendant les 14 jours qui suivent l'administration du vaccin inactivé [Uyeki *et al.*, 2019];
4. Pour les personnes et les travailleurs de la santé non vaccinés qui sont en contact avec des personnes à haut risque de complications de l'influenza [Uyeki *et al.*, 2019];
5. Considérer la prophylaxie pour les membres du personnel – peu importe leur statut vaccinal – pour réduire les risques de manque de main-d'œuvre dans les unités ou les ailes où le personnel est limité et pour diminuer la crainte de soigner les patients avec une influenza présumée [Uyeki *et al.*, 2019].

Au Québec, le Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ) a mis à jour en décembre 2019 le document *Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires, incluant l'influenza, dans les milieux de soins : en situation d'éclosion* [CINQ, 2019b]. Dans ce document, l'utilisation de la prophylaxie est recommandée pour les contacts étroits d'une personne qui présente un SAG.

Les membres du comité consultatif étaient en accord avec le fait que la prophylaxie n'est généralement pas recommandée, mis à part pour des mesures de contrôle des éclosions. Ils reconnaissent le travail effectué par le CINQ et estiment que l'usage des antiviraux dans le contexte du contrôle des éclosions devrait se référer au document publié par ce comité [CINQ, 2019b]. La mention suivante a donc été intégrée au GUO :

#### PROPHYLAXIE

La prophylaxie antivirale contre l'influenza n'est **généralement pas recommandée**.

- ▶ Elle pourrait toutefois être envisagée comme mesure de contrôle lorsqu'une éclosion est suspectée ou confirmée dans un milieu de soins.

### 2.2.5.3. Usage des antiviraux en traitement

#### 2.2.5.3.1. Traitement présomptif

Le traitement présomptif consiste à administrer une dose de traitement à une personne avant qu'elle présente des signes et symptômes du SAG après qu'elle est entrée en contact étroit avec une personne qui présente un SAG ou pour qui une infection à l'influenza a été confirmée. Comme il a été mentionné plus haut, cette approche est privilégiée par AMMI Canada principalement pour les personnes avec une immunosuppression sévère comme les receveurs de cellules souches hématopoïétiques [Aoki *et al.*, 2019]. Pour les autres populations, c'est plutôt le traitement précoce qui est recommandé. Cette approche consiste à surveiller étroitement l'apparition de SAG et à amorcer le traitement dès l'apparition des premiers signes et symptômes [CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019].

Les membres du comité consultatif étaient en accord avec le fait d'envisager un traitement présomptif pour les personnes à haut risque de complications telles qu'elles ont été définies à la section 2.2.3 du présent rapport. Ils ont souligné l'importance de cette approche pour éviter les complications chez cette clientèle, ce qui est d'autant plus critique durant la crise sanitaire liée à la pandémie de COVID-19 qui crée une pression importante sur les ressources en santé. Le traitement présomptif permet aussi de diminuer l'exposition potentielle des personnes à haut risque de complications à la COVID-19. Puisque la notion de contact étroit est plutôt vague, une définition qui vient du document *Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires, incluant l'influenza, dans les milieux de soins : définition des termes* publié par l'INSPQ [CINQ, 2019a] est intégrée dans le GUO. Même si cette définition s'applique en milieu de soins, elle est aussi adéquate pour définir un contact étroit qui aurait eu lieu en communauté.

La recommandation d'usage optimal du traitement présomptif est la suivante :

#### TRAITEMENT PRÉSUMPTIF

Le traitement antiviral présomptif contre l'influenza **est recommandé** pour :

- ▶ une personne à haut risque de complications de l'influenza qui a eu un contact étroit – qui a séjourné 4 heures et plus dans la même pièce OU qui a été en contact avec des sécrétions respiratoires suite à une exposition directe sans protection adéquate – avec une personne infectée ou avec une personne qui présente un SAG.

#### 2.2.5.3.2. Traitement

L'usage des antiviraux pour traiter les personnes avec une influenza présumée ou confirmée peut avoir plusieurs objectifs : limiter la propagation du virus, réduire la durée de la maladie et réduire la gravité de la maladie et la mortalité. Comme il a été mentionné précédemment, AMMI Canada, l'IDSA et le CDC privilégient l'usage d'un traitement antiviral précoce plutôt que la prophylaxie pour réduire les risques d'administrer des doses sous-thérapeutiques du médicament et ainsi limiter les risques de développement d'une résistance virale [CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019]. Les documents retenus présentent plusieurs autres recommandations pour l'usage des antiviraux en traitement de l'influenza.

D'abord, les cinq documents retenus [AAP, 2020; CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019; Allen, 2018] recommandent unanimement de traiter – même lorsque l'intervalle entre le début des symptômes et le traitement est supérieur à 48 heures – les adultes et les enfants [Allen, 2018] :

- avec une grippe suffisamment sévère pour nécessiter une hospitalisation;
- avec une grippe progressive, sévère ou compliquée, peu importe l'état de santé préalable;
- qui appartiennent à un groupe à haut risque de contracter une forme sévère de l'influenza;
- qui sont hospitalisés.

AMMI Canada et l'IDSA recommandent de traiter dès que possible les femmes enceintes jusqu'à deux semaines [Uyeki *et al.*, 2019] ou quatre semaines *post-partum* [Aoki *et al.*, 2019].

L'IDSA recommande aussi de traiter dès que possible :

- les enfants de moins de 2 ans et les adultes de 65 ans et plus avec un cas présumé ou confirmé d'influenza;
- les personnes symptomatiques qui habitent avec des personnes à risque de développer des complications, particulièrement celles immunosupprimées;
- le personnel de la santé symptomatique qui prend soin de façon régulière de personnes à risque de développer des complications, particulièrement celles immunosupprimées;

- tous les résidents ou patients avec une influenza présumée pendant une éclosion institutionnelle.

En ce qui concerne les recommandations des associations de pédiatrie, la SCP préconise, en plus des recommandations mentionnées plus haut, de traiter les enfants d'un an ou plus qui ont une grippe légère et des facteurs de risque de complications (en plus de leur âge) dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes [Allen, 2018]. Après 48 heures, la SCP recommande d'envisager le traitement au cas par cas [Allen, 2018]. De son côté, l'AAP ajoute la recommandation de traiter les enfants avec une influenza présumée ou confirmée lorsqu'ils habitent avec des enfants de moins de six mois qui sont à haut risque de complications [AAP, 2020].

Finalement, quatre des documents retenus recommandent de considérer le traitement selon le jugement clinique pour les adultes et les enfants autrement en santé diagnostiqués avec une influenza présumée ou confirmée si le traitement peut être commencé dans les 48 heures qui suivent le début de la maladie [AAP, 2020; CDC, 2020; Uyeki *et al.*, 2019; Allen, 2018].

Pour les personnes autrement en bonne santé qui n'ont pas de facteur de risque de complications, le traitement de l'influenza n'est généralement pas recommandé s'il est amorcé plus de 48 heures après le début des symptômes [Aoki *et al.*, 2019; Allen, 2018].

Les membres du comité consultatif sont unanimes sur le fait que le traitement antiviral contre l'influenza est recommandé en fonction de la sévérité du SAG et des facteurs de risque de complications. Conformément aux recommandations des guides de pratique clinique retenus, lorsque le SAG est peu sévère, seules les personnes qui présentent un facteur de risque de complications devraient recevoir un traitement. Puisqu'il est mentionné dans les guides de pratique clinique que les bénéfices sont les plus grands lorsque le traitement est amorcé rapidement, les membres du comité consultatif recommandent le traitement lorsque le SAG est peu sévère si les symptômes ont débuté depuis 48 heures ou moins. Pour les enfants, ils confirment qu'un facteur de risque de complications en plus de l'âge devrait être présent. Par exemple, un enfant de deux ans autrement en bonne santé ne sera pas ciblé pour recevoir un traitement antiviral contre l'influenza s'il présente un SAG peu sévère. Dans le contexte actuel de la pandémie de COVID-19, les membres du comité consultatif sont aussi d'avis qu'il est important de traiter rapidement une personne qui vit sous le même toit qu'une personne à risque de complications de l'influenza ou qui en prend soin, comme le recommandent les guides de pratique clinique.

Selon les perspectives cliniques des membres du comité consultatif, il est de bonne pratique de traiter certaines personnes même lorsque les symptômes durent depuis plus de 48 heures. Selon eux, c'est le cas pour les personnes âgées de 75 ans et plus qui sont considérées comme étant à risque de complications de l'influenza et pour qui l'évaluation du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes peut être difficile étant donné le caractère souvent atypique du SAG chez cette population (toux parfois tardive et fièvre gériatrique ou absente). De même, une personne à haut risque de complications de l'influenza devrait aussi être traitée pour tenter d'éviter le développement des

complications, peu importe l'intervalle depuis le début des symptômes. Cette approche est conforme aux recommandations trouvées dans les guides de pratique clinique retenus.

Pour les personnes qui présentent un SAG modérément sévère, progressif ou sévère, les membres du comité consultatif jugent, en accord avec les guides de pratique clinique, qu'elles devraient être traitées, peu importe l'intervalle depuis l'apparition des symptômes. Ils ont toutefois fait remarquer que cette population sera très certainement hospitalisée ou en voie de l'être et que les équipes médicales en centre hospitalier ont l'habitude de traiter ce type de cas et seront à même de juger de la pertinence ou non d'amorcer un traitement antiviral. Plusieurs membres ont aussi souligné que, dans plusieurs établissements, les personnes hospitalisées qui présentent un SAG, quelle qu'en soit la sévérité, seront traitées même en absence de facteurs de risque de complications pour éviter qu'une éclosion d'influenza ne survienne au sein de ces établissements. Même si le présent GUO s'adresse principalement aux intervenants de première ligne, les parties prenantes consultées étaient d'avis que d'y inclure l'approche thérapeutique recommandée pour les personnes avec un SAG modérément sévère, progressif ou sévère et pour les personnes hospitalisées est pertinent. Cette information permet d'avoir une vision globale des recommandations cliniques et peut aider les cliniciens de première ligne à faire les bons choix.

Pour finir, malgré le fait que les personnes qui résident dans un centre d'hébergement, de soins de longue durée ou dans une ressource intermédiaire seront pour la très grande majorité incluses dans les catégories de personnes mentionnées précédemment (personnes âgées, personnes avec maladies chroniques, etc.), les membres du comité consultatif ont tenu à ce que cette population soit présentée de façon distincte dans le GUO. Ils ont mentionné le fait que les cliniciens de première ligne appelés à travailler dans ces établissements n'ont pas toujours une expérience approfondie de cette population particulière, notamment pendant la période d'urgence sanitaire liée à la COVID-19. L'intégration de directives cliniques claires qui s'adressent aux personnes en centre d'hébergement, de soins de longue durée et en résidence intermédiaire pourrait ainsi éviter des questionnements et rendre plus rapide et efficace la prise de décision pour cette population.

Au besoin et selon les ressources disponibles, ces recommandations de traitement pourraient aussi être envisagées pour les enfants de moins d'un an, au cas par cas, après discussion avec un spécialiste en pédiatrie ou un collègue expérimenté. Une note qui en fait mention a été ajoutée en bas de tableau pour préciser cette possibilité.

TRAITEMENT		
Le traitement antiviral contre l'influenza <b>est recommandé</b> en fonction de la sévérité du SAG et des populations cibles :		
Sévérité du SAG	Populations cibles	Approche thérapeutique
Peu sévère	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Enfant âgé d'un an et plus<sup>1</sup> avec un facteur de risque de complications de l'influenza (en plus de l'âge)</li> <li>▶ Personne âgée de moins de 75 ans avec un facteur de risque de complications de l'influenza</li> <li>▶ Personne qui vit sous le même toit qu'une personne à risque de complications de l'influenza ou qui prend soin d'elle à domicile</li> </ul>	▶ <b>Amorcer l'antiviral si les symptômes sont apparus depuis 48 heures ou moins</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Personne âgée de 75 ans et plus</li> <li>▶ Personne à haut risque de complications de l'influenza</li> </ul>	▶ <b>Amorcer l'antiviral même si les symptômes sont apparus depuis plus de 48 heures</b>
Modérément sévère	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Toute personne âgée d'un an et plus<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Pour les personnes non hospitalisées, envisager l'hospitalisation si les symptômes sont modérément sévères ou sévères</b></li> <li>▶ <b>Amorcer l'antiviral même si les symptômes sont apparus depuis plus de 48 heures</b></li> </ul>
Sévère		
Sans égard au niveau de sévérité	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Résident d'un centre d'hébergement et de soins de longue durée, d'une résidence pour aînés ou d'une ressource intermédiaire, qu'ils soient publics ou privés</li> <li>▶ Personne hospitalisée avec influenza</li> </ul>	

1. Au besoin et selon les ressources disponibles dans le milieu, il est possible de considérer, au cas par cas, le traitement chez les enfants < 1 an après discussion avec un spécialiste en pédiatrie ou un collègue expérimenté.

#### 2.2.5.4. Choix de l'antiviral

Selon les guides de pratique clinique retenus et les monographies de médicaments, l'oseltamivir et le zanamivir ont une efficacité et une innocuité similaires pour traiter les virus de l'influenza de type A ou B. L'oseltamivir est approuvé pour l'usage chez toute personne de plus d'un an, alors que le zanamivir est indiqué pour l'utilisation chez les personnes de plus de sept ans à cause de son mode d'administration par inhalation à l'aide d'un dispositif Diskhaler. De plus, des cas de bronchospasme aigu ont été rapportés chez des personnes qui ont pris du zanamivir. Les guides de pratique clinique retenus ne recommandent donc pas l'utilisation du zanamivir pour les personnes qui ont des maladies pulmonaires sévères sous-jacentes. De même, l'oseltamivir est préféré au zanamivir pour les femmes enceintes à cause de leur plus faible volume pulmonaire qui pourrait empêcher une bonne distribution du médicament, en plus des risques de bronchospasme associés au zanamivir. L'IDSA souligne aussi que certaines personnes âgées avec des troubles cognitifs ou des limitations physiques pourraient éprouver de la difficulté à utiliser le dispositif qui libère le zanamivir qui devrait donc être utilisé avec précaution dans cette population [Uyeki *et al.*, 2019].

Puisque l'usage de l'oseltamivir n'est pas approuvé au Canada comme traitement de routine pour les enfants de moins d'un an, AMMI Canada et la SCP recommandent de l'utiliser pour traiter les enfants de moins d'un an seulement au cas par cas selon la sévérité de la maladie [Aoki *et al.*, 2019; Allen, 2018]. Aux États-Unis, l'oseltamivir est approuvé pour le traitement des personnes âgées de deux semaines ou plus

[Genentech, 2012], ce qui explique les recommandations plus larges concernant l'âge de traitement trouvées dans les documents retenus qui proviennent des États-Unis [AAP, 2020; CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019].

Selon AMMI Canada [Aoki *et al.*, 2019] et la SCP [Allen, 2018], le zanamivir devrait être considéré à la place de l'oseltamivir pour :

- les personnes qui ne répondent pas au traitement à l'oseltamivir;
- les personnes malades en dépit d'une prophylaxie à l'oseltamivir;
- les cas confirmés ou fortement suspectés d'influenza de type B.

Pour les enfants qui ont des facteurs de risque de complications et une grippe légère, la SCP recommande de privilégier le zanamivir plutôt que l'oseltamivir lorsque l'âge est approprié et que le traitement est amorcé plus de 48 heures après le début des symptômes [Allen, 2018].

Selon la monographie canadienne de l'oseltamivir [Hoffmann-La Roche, 2017], ce médicament est recommandé pour les adultes, les adolescents et les enfants d'un an et plus. La monographie indique aussi qu'il ne doit pas être administré aux enfants de moins d'un an. Il n'y aurait pas d'autres populations pour qui l'usage de l'oseltamivir serait formellement contre-indiqué outre les personnes qui ont une hypersensibilité connue au médicament.

De son côté, la monographie du zanamivir [GlaxoSmithKline, 2018] mentionne que ce médicament est recommandé pour les adultes et les enfants de sept ans ou plus, mais qu'il n'est pas recommandé pour les personnes qui ont une maladie respiratoire sous-jacente ou qui présentent une hypersensibilité au zanamivir ou aux ingrédients qui entrent dans la composition de la poudre pour inhalation.

Les différentes recommandations d'usage de l'oseltamivir et du zanamivir ont été présentées aux membres du comité. L'oseltamivir est recommandé pour toutes les catégories de personnes indiquées dans le tableau, soit toute personne âgée d'un an ou plus, quelle que soit sa condition. Suivant les recommandations des guides de pratique clinique et des monographies, le zanamivir n'est pas recommandé pour les enfants de moins de sept ans ou les personnes avec une maladie pulmonaire sous-jacente. Pour les femmes enceintes ou qui allaitent, les membres du comité consultatif ont confirmé qu'il n'y avait pas de contre-indication à l'utilisation de l'un ou l'autre des médicaments.

Lorsque l'usage pour les cas d'influenza de type B a été discuté, plusieurs membres du comité consultatif ont confirmé que, dans leur pratique, ils prescriront préférentiellement du zanamivir lorsqu'ils auront la confirmation de la souche du virus même si les données qui démontrent une efficacité supérieure du zanamivir comparativement à l'oseltamivir, à leur connaissance, proviennent d'études *in vitro*. Il a cependant été évoqué que, dans la plupart des cas, un traitement à l'oseltamivir aura été amorcé avant l'obtention du résultat qui confirme la souche. Puisque l'oseltamivir est tout de même efficace contre l'influenza de type B, les membres du comité consultatif sont d'avis que, dans le contexte communautaire, il serait injustifié de contacter et de faire revenir une personne en

pharmacie pour changer un traitement à l'oseltamivir pour du zanamivir. En effet, le temps requis pour obtenir les résultats des analyses de laboratoire est très variable, particulièrement dans le contexte de la pandémie de COVID-19 qui exerce une grande pression sur les laboratoires d'analyse. Dans ce contexte, la plupart des doses du traitement à l'oseltamivir pourraient déjà avoir été prises, ce qui rend injustifiée une modification du traitement à ce stade étant donné que cette manœuvre pourrait n'avoir que peu ou pas de bénéfices supplémentaires. Une note a donc été ajoutée pour préciser ce fait. Toutefois, en établissement, puisque les résultats d'analyses sont généralement obtenus rapidement, il pourrait être approprié de modifier le médicament une fois la souche confirmée. Lorsqu'il est connu que la souche virale en circulation est de type B, il serait approprié de choisir le zanamivir en premier pour les personnes de sept ans ou plus. Bien sûr, pour les enfants de moins de sept ans, la seule option disponible est l'oseltamivir puisque le zanamivir est contre-indiqué pour cette population.

Les parties prenantes consultées ont souligné le fait que le zanamivir n'est pas disponible dans tous les milieux, particulièrement dans les CHSLD, et qu'il est en général peu prescrit à cause, entre autres, de son mode d'administration. Les membres du comité consultatif ont aussi mentionné qu'il y avait généralement moins de données cliniques sur l'usage du zanamivir. Pour ces raisons, l'oseltamivir est recommandé en premier choix alors que le zanamivir serait une deuxième option adéquate, lorsqu'il n'est pas contre-indiqué sauf pour les cas d'influenza B comme expliqué précédemment.

Les recommandations pour le choix de l'antiviral incluses dans le GUO sont les suivantes :

Lorsque le traitement ou la prophylaxie contre l'influenza est indiqué, choisir l'antiviral approprié selon le tableau suivant :

GROUPES	OSELTAMIVIR 1 <sup>er</sup> choix	ZANAMIVIR 2 <sup>e</sup> choix <sup>1</sup>
Enfants de 1 an à < 7 ans	✓	✗
Enfants ≥ 7 ans	✓	✓
Adultes	✓	✗
Personnes ≥ 1 an avec une maladie pulmonaire sous-jacente	✓	✓
Femmes enceintes ou qui allaitent	✓	✓

1. Pour les cas confirmés ou fortement suspectés d'influenza de type B chez l'adulte et en absence de contre-indications, privilégier le zanamivir. Si le traitement avec l'oseltamivir est déjà amorcé en externe, il n'est pas nécessaire d'effectuer le changement pour le zanamivir.

Légende ✓ Recommandé ✗ Non recommandé

### 2.2.5.5. Information générale sur les antiviraux

L'information générale intégrée au GUO est un résumé des principaux points évoqués dans les monographies canadiennes de l'oseltamivir [Hoffmann-La Roche, 2017] et du zanamivir [GlaxoSmithKline, 2018], de même que dans les guides de pratique clinique.

Le tableau présente donc les principales contre-indications d'usage, les précautions, le mode d'administration, les principaux effets médicamenteux indésirables ainsi que les principales interactions médicamenteuses. Après discussion avec les membres du

comité consultatif, une contre-indication a été ajoutée au tableau liée au fait que le dispositif Diskus® nécessaire à l'usage du zanamivir requiert une certaine dextérité et une bonne coordination pour que l'antiviral soit administré correctement. Puisque cela s'applique aux jeunes enfants de même qu'à la population gériatrique, l'administration du zanamivir à ces populations devrait être effectuée avec précautions. Dans le cas de l'oseltamivir, outre une présence d'allergie au médicament, aucune autre contre-indication ou précaution n'est pertinente pour l'inclusion dans ce tableau du GUO. Finalement, aucun des deux médicaments ne présente d'interactions médicamenteuses significatives mis à part le fait que les antiviraux pourraient nuire à l'immunogénicité du vaccin vivant atténué de l'influenza [CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019]. Cette précaution n'est toutefois pas mentionnée dans les monographies de l'oseltamivir [Hoffmann-La Roche, 2017] ou du zanamivir [GlaxoSmithKline, 2018].

	OSELTAMIVIR	ZANAMIVIR
<b>Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Antécédent de réaction allergique à l'oseltamivir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Antécédent de réaction allergique au zanamivir ou aux protéines du lait</li> <li>▶ Maladie respiratoire sous-jacente, insuffisance respiratoire grave ou difficulté de coordination ne permettant pas l'administration adéquate du zanamivir sous forme de Diskus®</li> </ul>
<b>Précautions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Aucune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Jeunes enfants</li> <li>▶ Population gériatrique</li> </ul>
<b>Mode d'administration</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Inhalation (Diskus®)</li> </ul>
<b>Effets médicamenteux indésirables les plus fréquents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Nausées</li> <li>▶ Vomissements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Bronchospasme</li> </ul>
<b>Interactions médicamenteuses les plus significatives</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Vaccin vivant atténué de l'influenza : peut diminuer l'immunogénicité vaccinale</li> </ul>	

### 2.2.5.6. Posologie

Les posologies de l'oseltamivir et du zanamivir à utiliser en traitement et en prophylaxie trouvées dans les guides de pratique clinique sont les mêmes que celles des monographies pour les enfants d'un an ou plus et les adultes (oseltamivir) et pour les enfants de sept ans ou plus et les adultes (zanamivir).

Pour l'oseltamivir, des ajustements posologiques sont nécessaires pour les personnes atteintes d'insuffisance rénale et pour les enfants de moins d'un an. Les ajustements posologiques pour les personnes atteintes d'insuffisance rénale proposées par AMMI Canada et le CDC s'appuient sur les recommandations du fabricant de même que sur quelques études [CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019]. AMMI Canada propose également des ajustements posologiques pour les enfants de plus d'un an atteints d'insuffisance rénale, mais précise que ces posologies sont présentées à titre indicatif et qu'un infectiologue ou

un pharmacien clinicien devrait être consulté pour effectuer ces ajustements [Aoki *et al.*, 2019].

Comme il a été mentionné précédemment, puisque l'oseltamivir n'est pas approuvé pour l'usage courant chez les enfants de moins d'un an, AMMI Canada et la SCP s'appuie sur les recommandations états-uniennes pour la posologie proposée [Aoki *et al.*, 2019; Allen, 2018]. Il est intéressant de noter qu'aux États-Unis, le CDC et l'AAP proposent des posologies légèrement différentes pour les enfants de moins d'un an. En effet, l'AAP recommande une dose de 3,5 mg/kg pour les bébés à terme de 9 à 11 mois et une dose de 3 mg/kg pour les bébés à terme de 0 à 8 mois [AAP, 2020], alors que le CDC recommande une dose de 3 mg/kg pour tous les enfants à terme de moins d'un an [CDC, 2020]. L'IDSA indique pour sa part les deux posologies dans ses recommandations [Uyeki *et al.*, 2019]. Au Canada, AMMI Canada s'appuie sur les recommandations du CDC et propose une dose de 3 mg/kg pour tous les enfants de moins d'un an [Aoki *et al.*, 2019], alors que la SCP présente les doses proposées par le CDC et l'AAP [Allen, 2018]. Dans tous les cas, les doses recommandées sont administrées deux fois par jour pour traiter l'influenza ou une fois par jour en prophylaxie. Il est à noter que la prophylaxie n'est pas recommandée pour les enfants de moins de trois mois à cause du manque de données sur ce groupe d'âge [AAP, 2020; CDC, 2020; Aoki *et al.*, 2019; Uyeki *et al.*, 2019; Allen, 2018]. Finalement, la SCP s'appuie sur les recommandations de l'AAP et du CDC pour présenter les ajustements posologiques de l'oseltamivir pour les enfants nés prématurés de moins d'un an. La SCP mentionne toutefois que les données actuelles ne permettent pas de formuler des recommandations précises de posologie pour les nourrissons prématurés et qu'un infectiologue ou un pharmacien clinicien devrait être consulté [Allen, 2018].

Les tableaux posologiques des différents organismes sont disponibles à l'annexe F du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2020b].

Puisque l'oseltamivir n'est pas homologué par Santé Canada pour l'usage chez les enfants de moins d'un an et que les ajustements posologiques proposés dans les guides de pratique clinique sont à titre indicatif et appuyés par peu de données probantes, les membres du comité consultatif ont jugé plus prudent de ne pas recommander de doses précises. Grâce à leurs perspectives cliniques, ils soulignent que le SAG chez de très jeunes enfants, en plus d'avoir une présentation atypique, est fréquemment associé à d'autres virus respiratoires comme le virus respiratoire syncytial. Toujours selon les membres du comité consultatif, la décision de traiter un enfant de moins d'un an pour l'influenza doit donc être prise avec la consultation d'une expertise pédiatrique au besoin. Ainsi, les posologies pour les enfants de moins d'un an ne sont pas incluses dans le tableau posologique de l'oseltamivir et les notes 1 et 2 ont été ajoutées pour expliquer cette absence tout en précisant que des ajustements sont possibles.

Dans le même ordre d'idées, les ajustements posologiques présentés dans les guides de pratique clinique pour les enfants atteints d'insuffisance rénale sont aussi basés sur très peu de données probantes et les guides recommandent de faire appel à des experts pour cette population. Les membres du comité consultatif sont en accord avec le fait qu'une expertise est nécessaire pour effectuer ces ajustements et qu'aucune

recommandation précise ne peut être donnée puisque ces ajustements dépendront de l'état de l'enfant et des conditions de dialyse ou de tout autre traitement reçu. Une note à cet effet a été insérée en bas de tableau. Ces précautions valent également pour les adultes sous dialyse. Il a été mentionné pendant la rencontre du comité consultatif qu'il existait plusieurs modalités de dialyse pour lesquelles des ajustements posologiques différents sont nécessaires et qui ne peuvent vraisemblablement pas toutes être incluses dans un GUO destiné aux cliniciens de première ligne. Au besoin et selon les ressources disponibles dans le milieu, un spécialiste en pédiatrie ou un collègue expérimenté devrait être consulté. Cette mention a été ajoutée dans le tableau et les notes pour qu'un professionnel avec l'expertise appropriée soit consulté lorsque la personne qui utilise le guide d'usage optimal ne possède pas elle-même cette expertise.

En ce qui concerne les ajustements posologiques de l'oseltamivir pour les enfants d'un an et plus et pour les adultes avec insuffisance rénale, les membres du comité consultatif étaient en accord avec les posologies proposées dans les guides de pratique clinique et la monographie. Il en a été de même pour la posologie du zanamivir pour lequel aucun ajustement n'est proposé. Compte tenu du fait que l'oseltamivir doit être ajusté pour les personnes avec insuffisance rénale, certains membres du comité consultatif se sont interrogés quant à la marche à suivre pour les personnes plus âgées qui peuvent avoir une moins bonne fonction rénale. Après discussion, ils en sont venus à un consensus selon lequel la valeur de clairance de la créatinine la plus récente disponible au dossier devrait être utilisée lorsque celle-ci ne date pas de plus de deux ans. Si aucune valeur n'est disponible et qu'il n'y a pas lieu de soupçonner une insuffisance rénale chronique avancée, la dose d'oseltamivir pour adulte sans insuffisance rénale peut être utilisée comme il est mentionné à la note 3 du tableau. En effet, les membres du comité consultatif s'appuient sur la faible toxicité du médicament ainsi que sur les risques d'administrer une dose sous-thérapeutique pour justifier cette approche.

Finalement, en ce qui concerne la durée de la prophylaxie et du traitement, les membres du comité consultatif confirment que les durées d'administration appropriées sont de dix jours en prophylaxie et de cinq jours en traitement.

Un tableau qui présente la posologie de l'oseltamivir, y compris ses ajustements, et du zanamivir a été inclus dans le GUO comme suit :

	OSELTAMIVIR				
	Adultes	Adultes avec insuffisance rénale (IR)		Enfants ≥ 1 an <sup>1</sup>	
	Posologie	Clairance estimée de la créatinine (ClCr)	Posologie	Poids	Posologie
			Si ClCr récente (≤ 2 ans) absente et sans suspicion d'IR chronique avancée, utiliser la posologie adulte.		Si IR, des ajustements posologiques peuvent être envisagés selon le jugement clinique <sup>2</sup> .
Prophylaxie	75 mg DIE x 10 jours	ClCr 31 à 60 ml/min	30 mg DIE x 10 jours	≤ 15 kg	30 mg DIE x 10 jours
		ClCr 11-30 ml/min	30 mg q2j x 10 jours	> 15 kg-23 kg	45 mg DIE x 10 jours
		ClCr ≤ 10 ml/min	Consulter un collègue expérimenté	> 23 kg-40 kg	60 mg DIE x 10 jours
		Personne sous dialyse		> 40 kg	75 mg DIE x 10 jours
Traitement ou traitement présomptif	75 mg BID x 5 jours	ClCr 31 à 60 ml/min	30 mg BID x 5 jours	≤ 15 kg	30 mg BID x 5 jours
		ClCr 11-30 ml/min	30 mg DIE x 5 jours	> 15 kg-23 kg	45 mg BID x 5 jours
		ClCr ≤ 10 ml/min	75 mg en dose unique en concertation avec un collègue expérimenté	> 23 kg-40 kg	60 mg BID x 5 jours
		Personne sous dialyse	Consulter un collègue expérimenté	> 40 kg	75 mg BID x 5 jours

1. L'usage de l'oseltamivir n'est pas homologué par Santé Canada pour les enfants de moins d'un an. Un traitement pourrait être envisagé au cas par cas et selon la gravité des symptômes. Au besoin et selon les ressources disponibles dans le milieu, se référer à un spécialiste en pédiatrie ou à un collègue expérimenté pour l'ajustement posologique.

2. Au besoin et selon les ressources disponibles dans le milieu, se référer à un spécialiste en pédiatrie ou à un collègue expérimenté.

	ZANAMIVIR	
	Adultes	Enfants ≥ 7 an
Prophylaxie	10 mg (2 inhalations de 5 mg) DIE x 10 jours	
Traitement ou traitement présomptif	10 mg (2 inhalations de 5 mg) BID x 5 jours	

## 2.2.6. Suivi

Les guides de pratique clinique retenus proposaient peu d'éléments de suivi en lien avec le traitement antiviral. Selon AMMI Canada [Aoki *et al.*, 2019], une surveillance étroite des personnes traitées est nécessaire pour détecter les complications. L'IDSA recommande d'effectuer des investigations supplémentaires lorsqu'une personne ne présente pas de signe d'amélioration ou encore présente des signes de détérioration malgré le traitement antiviral [Uyeki *et al.*, 2019]. Il ajoute qu'en absence d'amélioration après au moins deux ou trois jours de traitement, il faut envisager une autre explication [Uyeki *et al.*, 2019]. Les recommandations en lien avec le suivi qui sont fournies par le CDC couvrent plus spécifiquement les personnes hospitalisées chez qui la progression des symptômes vers les voies respiratoires inférieures pourrait suggérer l'émergence

d'une souche résistante, bien que le développement de complications liées à la progression naturelle de l'influenza ne devrait pas être écarté [CDC, 2020].

Étant donné le peu de recommandations trouvées concernant le suivi adéquat d'une personne qui reçoit un antiviral dans les guides de pratique clinique retenus, les éléments intégrés au GUO proviennent principalement de la perspective clinique des membres du comité consultatif. Comme il a été mentionné précédemment, les personnes qui présentent un SAG dans le contexte de la pandémie de COVID-19 pourraient être atteintes de cette dernière plutôt que de l'influenza. Et comme pour toute autre saison grippale, bien d'autres virus respiratoires pourraient aussi être en circulation.

L'algorithme sur l'*Utilisation des TAAN pour le diagnostic des virus SARS-CoV-2, influenza A/B et virus respiratoire syncytial (VRS) durant la saison grippale en période de pandémie* publié par l'INESSS en octobre 2020 [INESSS, 2020a] recommande d'effectuer un TAAN influenza pour toutes les personnes à risque de complications de l'influenza ainsi que pour les personnes hospitalisées ou en milieux clos. Ainsi, un grand nombre de personnes traitées avec un antiviral contre la grippe obtiendront aussi un résultat qui confirme ou infirme l'infection à l'influenza.

Dans le cas où une personne sous antiviral contre l'influenza recevrait un résultat négatif pour l'influenza et qu'un diagnostic différent serait envisagé – suivant un résultat positif à un autre virus ou l'apparition d'autres symptômes qui permettent de faire un autre diagnostic–, l'antiviral devrait être arrêté. Dans le cas où le résultat d'analyse serait négatif pour l'influenza et qu'il n'y aurait pas d'autre diagnostic, les membres du comité consultatif suggèrent d'envisager des investigations supplémentaires de même que l'arrêt du traitement. Bien que, selon leur expertise, l'arrêt du traitement soit approprié dans la majorité des situations lorsqu'aucun autre diagnostic n'est envisagé, il pourrait dans certains cas être préférable de terminer le traitement antiviral. En effet, il peut parfois y avoir des résultats faux négatifs causés par les conditions de prélèvement ou de transport.

Outre les suivis à faire à la suite des résultats d'analyses, des investigations supplémentaires devront être effectuées si les signes et symptômes du SAG persistent ou s'aggravent après 48 à 72 heures malgré la prise d'antiviral puisqu'il pourrait y avoir, par exemple, une co-infection bactérienne. Dans ce cas, un collègue expérimenté pourrait être consulté au besoin.

Finalement, si une personne qui reçoit un traitement de prophylaxie développe un SAG ou une grippe confirmée, il faut rapidement cesser la prophylaxie (une dose par jour) et amorcer un traitement complet (deux doses par jour pendant cinq jours) avec l'oseltamivir ou le zanamivir.

Les modalités de suivi incluses dans le GUO sont les suivantes :

SITUATION	SUIVI
1. Si obtention d'un résultat d'analyse négatif pour l'influenza et présence d'un autre diagnostic	▶ Arrêter le traitement antiviral
2. Si obtention d'un résultat d'analyse négatif pour l'influenza et aucun autre diagnostic	▶ Envisager des investigations supplémentaires et l'arrêt du traitement antiviral
3. Si les signes et symptômes persistent ou s'aggravent après 48 à 72 heures de traitement antiviral	▶ Envisager des investigations supplémentaires (p. ex. afin d'identifier une co-infection bactérienne) ou consulter un collègue expérimenté
4. Si une personne recevant de l'oseltamivir en prophylaxie développe un SAG ou une grippe confirmée	▶ Cesser la prophylaxie et amorcer un traitement d'oseltamivir OU de zanamivir

# DISCUSSION

## Principaux constats

L'élaboration du guide d'usage optimal sur les antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la COVID-19 a été effectuée à partir d'une revue systématique des bonnes pratiques cliniques combinée aux données contextuelles et aux perspectives cliniques des parties prenantes consultées. Cinq documents qui contiennent des recommandations de pratique clinique sur l'utilisation des antiviraux contre l'influenza pendant la grippe saisonnière ont été retenus. Seule la mise à jour du document de l'AAP pour la saison 2020-2021 traite de l'impact de la COVID-19, principalement en insistant sur l'importance de la vaccination. Les recommandations de traitement contextualisées en fonction de la pandémie de COVID-19 proviennent donc principalement des perspectives cliniques des membres du comité consultatif.

En résumé, le GUO contient d'abord des tableaux qui permettent de reconnaître les signes et symptômes du SAG de même que sa sévérité et les facteurs de complications de l'influenza. Une référence vers les travaux de l'INESSS sur l'*Utilisation des TAAN pour le diagnostic des virus SARS-CoV-2 influenza A/B et virus respiratoire syncytial (VRS) durant la saison grippale en période de pandémie* a été intégrée à la section sur les analyses de laboratoire relatives aux traitements. Les principales recommandations d'usage des antiviraux présentées dans le GUO sont les suivantes :

- Le traitement ou la prophylaxie contre l'influenza devraient être envisagés, peu importe le statut vaccinal, lorsque l'indice d'activité grippale ou un résultat d'analyse démontre la présence des virus de l'influenza de type A ou B sensibles aux options thérapeutiques disponibles.
- La prophylaxie est généralement non recommandée. Elle peut cependant être envisagée pour contrôler des éclosions dans des milieux de soins, comme le recommande le Comité sur les infections nosocomiales du Québec.
- Le traitement présomptif – avant l'apparition des symptômes – est recommandé pour les personnes à haut risque de complications qui ont eu un contact étroit avec une personne qui présente un SAG ou une influenza confirmée.
- Lorsque le traitement antiviral est envisagé, il doit être amorcé le plus tôt possible, dès la suspicion clinique et sans attendre le résultat d'analyse.
- Le traitement antiviral est recommandé en fonction de la sévérité du SAG et des facteurs de risque de complications.

En ce qui concerne le choix de l'antiviral, l'oseltamivir est généralement recommandé pour toutes les personnes d'un an et plus. Il pourrait aussi être envisagé au cas par cas pour traiter les enfants de moins d'un an, bien que cet usage ne soit pas homologué par Santé Canada. Quant aux posologies, dans le cas de l'oseltamivir, des ajustements sont

nécessaires pour les personnes avec insuffisance rénale et pour les enfants de 40 kg ou moins. Même si des ajustements posologiques sont possibles pour les enfants de moins d'un an, pour les enfants avec insuffisance rénale, de même que pour les adultes sous dialyse, les membres du comité consultatif ont opté pour ne pas inclure ces ajustements dans le présent GUO étant donné le peu de données probantes disponibles pour ces populations. Ces ajustements devront donc être effectués sur la base de l'expertise du clinicien ou d'un collègue expérimenté. Dans le cas du zanamivir, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Pour les deux médicaments, la prophylaxie s'administre en général à une dose par jour pendant dix jours, alors que le traitement ou le traitement présomptif s'administre à deux doses par jour pendant cinq jours.

Pour finir, le GUO présente les recommandations de suivi à effectuer à la suite de la prise d'antiviraux. Lorsque les résultats d'analyse sont négatifs pour l'influenza et qu'un autre diagnostic est envisagé, le traitement doit être arrêté. S'il n'y a pas d'autre diagnostic, le clinicien doit envisager des investigations supplémentaires et l'arrêt du traitement. Dans le cas où les signes et symptômes persisteraient ou s'aggravaient après 48 à 72 heures de traitement, il faut envisager des investigations supplémentaires (p. ex. pour détecter une co-infection bactérienne) ou la consultation d'un collègue expérimenté. Finalement, pour une personne sous prophylaxie qui développe un SAG ou une grippe confirmée, la prophylaxie doit être cessée et un traitement antiviral amorcé avec l'oseltamivir ou le zanamivir.

## **Forces et limites**

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes par deux professionnelles scientifiques ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions.

Parmi les documents retenus, les guides d'AMMI Canada et de l'IDSA sont des documents incontournables selon les parties prenantes consultées et ont été jugés de qualité adéquate avec la grille AGREE II pour l'utilisation dans les présents travaux. Le document de l'AAP a aussi été jugé adéquat selon la grille d'évaluation et d'appréciation de la littérature grise AACODS. Finalement, l'information et les recommandations cliniques trouvées sur les sites Web de la SCP et du CDC ont aussi été incluses étant donné la renommée de ces organisations, bien que la méthodologie utilisée pour élaborer ces recommandations n'était pas disponible. De plus, le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir de l'information contextuelle et les perspectives cliniques nécessaires à l'élaboration du GUO était constitué de quinze experts qui représentaient la majorité des professionnels touchés par ces recommandations : infirmière, infirmière praticienne spécialisée (IPS), médecin de famille, microbiologistes-infectiologues, pédiatres-infectiologues, pharmacien communautaire, pharmacien aux soins intensifs pédiatriques, pneumologue intensiviste, pneumologue-pédiatre et urgentologue intensiviste. Le GUO a aussi été révisé par de futurs utilisateurs dont les commentaires ont permis de bonifier le guide et d'assurer qu'il sera compréhensible et facile d'utilisation pour tous. Les lieux de pratique des parties

prenantes qui ont participé à ce projet couvraient également différentes régions sociosanitaires, dont celles du Bas-Saint-Laurent, de la Capitale-Nationale, de Chaudière-Appalaches, de l'Estrie, de Lanaudière, de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec et de Montréal.

Certaines limites doivent néanmoins être signalées. Aucun des GPC trouvés tant en territoire canadien qu'à l'international ne contenait de recommandations de bonnes pratiques cliniques sur l'usage des antiviraux spécifiques pour cette période d'urgence sanitaire liée à la COVID-19 puisqu'il y a encore peu d'information disponible à ce sujet. Étant donné l'urgence sanitaire liée à la Covid-19 et les échéanciers serrés dus à l'arrivée imminente de la saison d'influenza, les données probantes qui proviennent de la littérature scientifique n'ont pas pu être examinées.

## Impact clinique

Le GUO des antiviraux sur le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la COVID-19 est un outil d'aide à la décision pour les cliniciens de première ligne. Il a été noté par les parties prenantes consultées qu'il n'y avait actuellement aucun document contenant des recommandations d'usage des antiviraux contre la grippe au Québec et que peu de cliniciens connaissent ou utilisent le document produit par AMMI Canada. La disponibilité d'un guide québécois qui renferme les meilleures recommandations de pratique clinique devrait ainsi permettre un meilleur usage des antiviraux contre l'influenza. Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, les parties prenantes consultées insistent sur l'importance de limiter le développement de complications liées à la grippe qui mènent à une hospitalisation pour éviter d'utiliser les ressources du réseau de la santé déjà très sollicitées par la pandémie. L'usage optimal des antiviraux contre l'influenza s'inscrit donc dans cet objectif. Au fil de la progression de la pandémie, les recommandations du GUO seront réévaluées pour déterminer la pertinence d'effectuer une mise à jour du guide et ainsi s'assurer de fournir les recommandations d'usage les plus pertinentes tout au long de la crise sanitaire.

À plus long terme, la révision ou le maintien des recommandations du GUO une fois la crise sanitaire terminée fournira une ressource utile aux cliniciens de première ligne sur l'usage des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte.

## Enjeux

Certains enjeux ont été soulevés au cours des différentes consultations menées pour élaborer le GUO. D'abord, le guide est un outil d'aide à la décision qui encourage la prise rapide d'antiviraux dès le début des symptômes, et ce, sans attendre la confirmation des résultats d'analyses de laboratoire. Cela s'arrime notamment avec le désir de minimiser l'impact de l'influenza sur le système de soins en temps de pandémie de COVID-19, particulièrement celui sur le taux d'occupation des lits en établissements de santé. Il est donc possible qu'une plus grande quantité d'antiviraux soient prescrits. Plusieurs facteurs peuvent influencer la quantité d'antiviraux qui seront prescrits. Parmi les facteurs

qui pourraient causer une augmentation du nombre d'antiviraux prescrits, il y a d'abord la mise en application du projet de loi 31 qui permettra aux pharmaciens de prescrire les antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza. Ensuite, les symptômes du SAG qui se présentent chez une personne sont difficilement dissociables de ceux de la COVID-19, ce qui pourrait mener à des prescriptions d'antiviraux pour des personnes atteintes de COVID-19 et non d'influenza. En contrepartie, la saison grippale à venir pourrait être moins importante que celles des dernières années grâce aux mesures de distanciation sociale et autres mesures sanitaires mises en œuvre pour limiter la propagation de la COVID-19. C'est d'ailleurs ce qui s'est produit dans l'hémisphère sud où les cas d'influenza sont demeurés sporadiques tout au long de la saison grippale qui s'achève. Le GUO précise que le traitement ou la prophylaxie de l'influenza ne devrait être envisagé que lorsque l'indice d'activité grippale ou un résultat d'analyse démontre la présence et la sensibilité des virus de l'influenza de type A ou B aux options thérapeutiques disponibles. Les prescripteurs devront donc se maintenir informés sur l'indice d'activité grippale en continu. Plusieurs intervenants ont soulevé que la publication de cet indice d'activité grippale n'était pas connue de tous. La transmission de l'information relative à l'indice d'activité grippale est donc un enjeu qu'il sera important d'examiner pour prévenir la prescription inopportune d'antiviraux.

Par ailleurs, bien que la présence d'une réserve d'antiviraux en cas de pandémie d'influenza devrait mitiger le risque, il est possible que l'augmentation du volume de prescriptions entraîne des difficultés d'approvisionnement de ces antiviraux, ou même en une pénurie si la deuxième vague de COVID-19 se prolongeait ou si l'activité grippale devenait importante. Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, une grande proportion des gens qui prendront des antiviraux recevront aussi des résultats d'analyses de laboratoire qui confirmeront ou infirmeront l'infection à l'influenza. Lorsque le résultat d'analyse est négatif pour l'influenza, le traitement antiviral doit être arrêté dans la majorité des cas. Ainsi, l'impact du modèle de distribution des antiviraux en pharmacie communautaire sur le risque de rupture d'inventaire a fait l'objet d'une analyse rapide pour évaluer si un modèle de distribution est à préconiser, en tenant compte de divers paramètres, dont celui économique et celui organisationnel.

### **Modèles de distribution des antiviraux**

Tout d'abord, il convient de mentionner que, selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période s'échelonnant de juin 2015 à juillet 2020, l'oseltamivir est l'antiviral le plus prescrit pour le traitement de l'influenza en milieu communautaire (> 99 % des personnes annuellement). Ainsi, aux vues de l'utilisation marginale du zanamivir et du fait que son dispositif ne permette pas le fractionnement du traitement, les constats qui suivent s'appliquent exclusivement à l'oseltamivir. De plus, il est à noter qu'aucun enjeu de distribution n'est attendu en ce qui concerne la prise de l'antiviral à des fins de prophylaxie contre l'influenza, usage qui représente environ 30 % des ordonnances annuelles d'oseltamivir; il en est de même pour les traitements administrés en établissements de santé puisque les comprimés sont servis au jour le jour. Ainsi, pour les personnes qui possèdent une ordonnance d'oseltamivir pour le traitement de

l'influenza, deux modèles de distributions sont possibles pour le pharmacien en milieu communautaire :

Traitement complet : il s'agit de remettre à la personne les cinq jours de traitement prescrit, sans égard à la confirmation de l'infection aux virus de l'influenza. Ainsi, pour la personne qui reçoit un résultat négatif de l'analyse de laboratoire de l'influenza, le traitement antiviral doit être arrêté dans la majorité des cas et les comprimés restants sont jetés.

Traitement fractionné : il s'agit de scinder le traitement en deux temps, soit de remettre à la personne le nombre de comprimés requis pour une durée initiale de deux ou trois jours, dans l'attente des résultats de laboratoire; les cas positifs reçoivent la seconde partie du traitement afin de compléter les cinq jours alors que les cas négatifs ne le poursuivent pas.

### **Considérations économiques**

Les deux modèles de distribution ont d'abord été comparés en termes économiques afin de voir si une différence est observée pour le coût moyen de traitement par personne et, le cas échéant, quelle en est l'ampleur. Pour le modèle qui se caractérise par une distribution unique du traitement complet, à raison d'une administration quotidienne de 2 comprimés de 75 mg pour 5 jours, le coût par personne est d'environ 40 \$. Ce coût tient compte de celui d'acquisition des comprimés, qui se détaille à 3,06 \$ avec l'application du prix le plus bas, ainsi que celui moyen du service professionnel du pharmacien pour l'ordonnance (9 \$). Il convient de noter que cette méthode semble actuellement préconisée puisque, toujours selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période s'échelonnant de juin 2015 à juillet 2020, la durée moyenne de traitement des ordonnances est de 4,8 jours.

Pour le traitement fractionné, certaines hypothèses doivent être émises afin de déterminer le coût moyen de traitement par personne. L'analyse est limitée à celles concernant :

- le pourcentage de personnes testées, parmi ceux qui débutent un traitement;
- le pourcentage de personnes traitées qui obtiennent le résultat à l'intérieur de 48 heures;
- le pourcentage de personnes testées qui reçoivent un résultat positif (y compris les faux positifs).

En l'absence de données probantes qui permettent d'établir avec précision les deux premiers pourcentages ci-haut, ils ont été approximés de manière conservatrice à 100 % et 80 %, respectivement. En ce qui concerne le pourcentage de tests positifs, l'analyse de base s'arrime également de manière conservatrice avec le pourcentage maximal par semaine observé lors de la précédente saison grippale 2019-2020, à savoir environ 36 % [INSPQ, 2020b]. Il est important de noter que cette estimation comporte elle-même des limites puisque les tests utilisés pour produire les données de surveillance des laboratoires sentinelles ne sont pas faits de façon systématique ni homogène entre les

régions, entre les strates de la population et dans le temps. Par la suite, il est présumé que pour tout résultat obtenu au-delà de 48 heures, la personne recevrait la totalité de son traitement de 5 jours. Finalement, pour la personne qui poursuit son traitement à la suite de l'obtention d'un résultat positif, deux coûts en services professionnels du pharmacien sont considérés (18 \$), puisqu'un second s'ajoute au moment de la remise des comprimés additionnels.

Les résultats de l'analyse de ce second modèle de distribution suggèrent que le coût moyen de traitement par personne serait de 34 \$. Puisque certains des intrants sont incertains, une analyse de sensibilité a été conduite dans laquelle les hypothèses suivantes sont explorées : 100 % des tests seraient obtenus à l'intérieur d'un délai de 48 heures et seulement 10 % d'entre eux seraient positifs (attestant du faible indice grippal anticipé); le coût moyen de traitement par personne serait alors de 24 \$. Cela présume cependant de façon optimiste que le système de santé serait en mesure de fournir les résultats dans les délais requis dans la totalité des cas, ce qui peut être considéré comme peu plausible étant donné le contexte de pandémie, et que les traitements seraient recommandés par les autorités de santé publique en dépit d'un faible indice d'activité grippale.

Globalement, il ressort de cette comparaison économique que la distribution unique du traitement complet pourrait être plus coûteuse d'au plus 16 \$ que celle fractionnée. En d'autres termes, le coût lié aux comprimés inutilisés d'oseltamivir pour les personnes qui ont reçu le traitement complet malgré un résultat d'analyse négatif pour l'influenza surpasse le coût du second service professionnel de pharmacien déboursé par la personne qui a reçu le traitement fractionné et un résultat d'analyse positif pour l'influenza. Cependant, il convient de rappeler que la distribution unique est actuellement le mode de distribution privilégié en pratique; ainsi, bien que la remise du traitement complet engendre un coût supplémentaire face à la remise fractionnée, elle se compare à ce qui a été déboursé en moyenne pour une personne dans les années précédentes. De plus, des considérations organisationnelles avantageuses s'ajoutent puisqu'elles diffèrent à de nombreux égards avec celles du modèle de distribution fractionné.

### **Considérations organisationnelles**

Alors que la distribution unique du traitement complet se fait simplement, en une seule fois, la distribution fractionnée exige une logistique de travail pouvant être plus complexe pour tous les professionnels de la trajectoire de soins, ainsi que pour les personnes qui reçoivent le traitement. Dans un premier temps, la pertinence du traitement scindé en deux est tributaire de la capacité du système de tester et de celle des laboratoires à fournir les résultats en temps opportuns, et ce, en période de pandémie de COVID-19. Si les résultats ne sont pas disponibles ou ne sont pas communiqués efficacement dans un délai de 48 heures, cela entraînerait l'arrêt du traitement pour une personne ayant un diagnostic d'influenza finalement confirmé. Dans un deuxième temps, pour les cas positifs qui doivent recevoir les comprimés complémentaires, les éléments suivants doivent être considérés. Pour limiter les déplacements des personnes contagieuses en pharmacie, et ainsi de restreindre le risque populationnel, certaines personnes pourraient avoir besoin de l'aide d'un proche aidant pour récupérer la seconde partie du traitement,

particulièrement lorsque le service de livraison à domicile n'est pas disponible. De plus, pour les pharmacies qui ne sont pas ouvertes tous les jours, des mesures pour éviter le bris dans la séquence de traitement sont à prévoir pour les personnes qui recevront le résultat une journée où la pharmacie est fermée. Finalement, et non moindrement, la distribution fractionnée implique davantage de mobilisation des pharmaciens, et ce, dans un contexte de ressources limitées et de grande pression en raison du contexte de la pandémie de COVID-19.

### **En somme**

La situation actuelle en pharmacie communautaire offre la flexibilité d'utiliser une méthode de distribution complète ou fractionnée, selon le contexte. Aux vues de la présente analyse, appuyée de l'opinion d'experts consultés, la méthode de distribution privilégiée serait celle visant à servir d'emblée les 5 jours de traitement. Son coût est plus élevé que celui de la méthode de distribution fractionnée, mais il ne serait vraisemblablement pas plus élevé que celui par personne qui a été déboursé au cours des dernières années. De plus, bien que la distribution complète puisse amplifier le risque de rupture d'inventaire des antiviraux utilisés pour le traitement de l'influenza, il est compensé par les différentes considérations organisationnelles plus favorables, qui simplifient la chaîne de soins.

## **CONCLUSION**

L'élaboration du GUO des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la COVID-19 est fondée sur des données scientifiques bonifiées par la perspective de différents experts et cliniciens ainsi que par des aspects contextuels. L'appréciation des données qui proviennent de ces différentes sources a permis de réaliser ce GUO selon les meilleures pratiques cliniques disponibles.

## RÉFÉRENCES

- Allen UD. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners / Les antiviraux contre la grippe : des conseils aux praticiens. *Paediatr Child Health* 2018;23(8):563-4.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2020-2021. *Pediatrics* 2020;146(4):e2020024588.
- Aoki FY, Allen UD, Mubareka S, Papenburg J, Stiver HG, Evans GA. Use of antiviral drugs for seasonal influenza: Foundation document for practitioners—Update 2019. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2019;4(2):60-82.
- Aoki FY, Allen UD, Stiver HG, Evans GA. The use of antiviral drugs for influenza: A foundation document for practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013;24(Suppl C):1C-15C.
- Bentley DW, Bradley S, High K, Schoenbaum S, Taler G, Yoshikawa TT. Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(2):210-22.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med* 2010;51(5):421-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza antiviral medications: Summary for clinicians [site Web]. Atlanta, GA : CDC et National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD); 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
- Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ). Révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2018a. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2415\\_revision\\_programme\\_immunisation\\_influenza.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2415_revision_programme_immunisation_influenza.pdf).
- Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ). Personnes vivant dans les communautés éloignées et isolées dans le programme d'immunisation contre l'influenza au Québec. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2018b. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2473\\_communautes\\_eloignees\\_vaccination\\_influenza.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2473_communautes_eloignees_vaccination_influenza.pdf).
- Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ). Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires, incluant l'influenza, dans les milieux de soins : définition des termes. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2019a. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2624\\_virus\\_respiratoires\\_definitions\\_termes.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2624_virus_respiratoires_definitions_termes.pdf).

- Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ). Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires, incluant l'influenza, dans les milieux de soins : en situation d'écllosion. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2019b. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2628\\_virus\\_respiratoires\\_situation\\_eclosion.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2628_virus_respiratoires_situation_eclosion.pdf).
- Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ). Définitions pour la surveillance des infections nosocomiales dans les milieux d'hébergement et de soins de longue durée. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2014. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1871\\_Definitions\\_Surveillance\\_Nosocomiales.pdf](https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1871_Definitions_Surveillance_Nosocomiales.pdf).
- Genentech. Tamiflu® (oseltamivir phosphate). San Francisco, CA : Genentech, Inc.; 2012. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021087s062lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021087s062lbl.pdf).
- GlaxoSmithKline. Monographie de produit : RELENZA. Antiviral. Mississauga, ON : GlaxoSmithKline Inc.; 2018. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00046497.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046497.PDF).
- Gouvernement du Canada. Signes, symptômes et gravité de la COVID-19 : guide à l'intention des cliniciens [site Web]. Ottawa, ON : 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html> (consulté le 2 octobre 2020).
- Gouvernement du Québec. Consignes à suivre pour la personne qui présente des symptômes de la COVID-19 [site Web]. Québec, Qc : 2020. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/consignes-isolement-personne-symptomatique-covid-19/> (consulté le 21 septembre 2020).
- Hoffmann-La Roche. Monographie : TAMIFLU®. Antiviral. Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limitée; 2017. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00038483.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038483.PDF).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 – Utilisation pertinente des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection des virus SARS-CoV-2, influenza A/B et virus respiratoire syncytial (VRS) durant la saison grippale en période de pandémie. Québec, Qc : INESSS; 2020a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_INESSS\\_Taan-Multiplex.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Taan-Multiplex.pdf).

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Annexes complémentaires – Utilisation des antiviraux dans le traitement et la prophylaxie de l'influenza dans un contexte de COVID-19. Québec, Qc : INESSS; 2020b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maintien d'une réserve d'antiviraux contre l'influenza en prévision d'une pandémie de grippe. Rapport rédigé par Stéphane Gilbert et Marie-Ève Brouard. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS\\_Reserve\\_Antiviraux-Etat\\_des\\_connaissances.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Reserve_Antiviraux-Etat_des_connaissances.pdf).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Maintien des groupes ciblés dans le cadre du Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec (PIIQ). Avis court du Comité sur l'immunisation du Québec (Avis n° : Influenza / 2020 / 167). Québec, Qc : INSPQ; 2020a. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/avis-ciq-2020-167-influenza.pdf>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Surveillance de l'influenza [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2020b. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/influenza> (consulté le 9 octobre 2020).
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: Systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2020a. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/protocole-d-immunisation-du-quebec-piq/> (consulté le 5 octobre 2020).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Suivi de l'activité grippale [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2020b. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/maladies-infectieuses/grippe/> (consulté le 8 octobre 2020).
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Tyndall J. How low can you go? Towards a hierarchy of grey literature. Alice Springs, Australie : Dreaming 08: Australian Library and Information Association Biennial Conference, 2 au 5 septembre 2008. Disponible à : <https://dspace.flinders.edu.au/xmlui/bitstream/handle/2328/3326/Tyndall.pdf>.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68(6):e1-e47.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

