

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Maintien d'une réserve d'antiviraux
contre l'influenza en prévision d'une
pandémie de grippe

Une production de l'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

Rédigé par
Stéphane Gilbert
Marie-Ève Brouard

Avec la collaboration de
Frédéric St-Pierre

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Équipe de projet

Auteurs

Stéphane Gilbert, Ph. D.
Marie-Ève Brouard, M.A.

Collaborateurs

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Coordination scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Direction scientifique

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

Expertise-conseil en méthodologie

Geneviève Martin, Ph. D.

Recherche d'information scientifique

Julien Chevrier, M.S.I.

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Carole St-Père, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-79936-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

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). 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; 94 p.

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

Accompagnement scientifique

L'accompagnement scientifique est un mécanisme utilisé par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour assurer la qualité de ses travaux. Il consiste à faire réviser la méthodologie et à faire valider le contenu par des personnes qui possèdent un savoir-faire recherché.

Aux fins de l'élaboration du présent état des connaissances, l'accompagnement scientifique a été assuré par :

D^r Jesse Papenburg, M.D., M. Sc., FRCPC, professeur adjoint au Département de pédiatrie, Université McGill; spécialiste en infectiologie pédiatrique et microbiologiste médicale, Hôpital de Montréal pour enfants.

D^{re} Christine Lacroix, M.D., M. Sc., FRCPC, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, direction de santé publique, CISSS de la Montérégie-Centre; professeur d'enseignement clinique, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke.

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à cet état des connaissances en fournissant soutien, information et conseils clés :

M. Jean-Marc Daigle, M.Sc., statisticien

M^{me} Marie-Claude Aubin, Ph. D., coordonnatrice scientifique – Pharmacoeconomie

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document; les conclusions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	II
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	III
GLOSSAIRE	IV
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	4
1.1 Questions d'évaluation.....	4
1.2 Repérage d'informations scientifiques.....	4
1.3 Sélection des publications	5
1.4 Appréciation des publications	5
1.5 Extraction de l'information.....	6
2 LES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE EN CONTEXTE DE PANDÉMIE DE GRIPPE.....	7
2.1 Description des publications sélectionnées.....	7
2.2 Inhibiteurs de la neuraminidase homologués par Santé Canada et caractéristiques distinctives	7
2.3 Innocuité des INA.....	10
2.4 Efficacité des INA en contexte de pandémie	11
2.4.1 Transmission secondaire.....	12
2.4.2 Admission à l'hôpital ou aux soins intensifs	16
2.4.3 Mortalité à l'hôpital	21
2.4.4 Résultats cliniques majeurs.....	34
3 COUVERTURE ET EFFICIENCE D'UNE RÉSERVE D'ANTIVIRAUX – MODÈLES THÉORIQUES.....	36
3.1 Description des publications sélectionnées.....	36
3.2 Couverture optimale d'une réserve d'antiviraux	36
3.2.1 Études canadiennes	36
3.2.2 Étude états-unienne.....	42
3.2.3 Étude internationale	43
3.2.4 Synthèse des conclusions des modèles mathématiques sur la taille de la réserve d'antiviraux.....	45
3.3 Efficience d'une réserve d'antiviraux	46
3.3.1 Étude internationale	47
3.3.2 Étude du Royaume-Uni	48

3.3.3 Synthèse des conclusions des modèles économiques sur l'efficacité de la réserve d'antiviraux.....	50
4 EFFETS D'UNE RÉSERVE D'ANTIVIRAUX.....	51
4.1 Description des publications sélectionnées.....	51
4.2 Étude écologique	51
4.3 Étude rétrospective corrélationnelle.....	53
4.4 Autres facteurs influençant l'effet d'une réserve.....	54
5 CARACTÉRISTIQUES DE DIFFÉRENTES RÉSERVES D'ANTIVIRAUX EXISTANTES.....	55
5.1 Description des sources d'informations sélectionnées	55
5.2 Amérique du Nord	55
5.2.1 Réserve canadienne	55
5.2.2 Réserve états-unienne	57
5.2.3 Réserve mexicaine	57
5.3 Europe.....	58
5.3.1 Réserve française	58
5.3.2 Réserve allemande.....	58
5.3.3 Réserve britannique.....	58
5.3.4 Autres pays européens	59
5.4 Océanie et Asie	59
5.4.1 Réserve australienne.....	59
5.4.2 Réserve néo-zélandaise	60
5.4.3 Réserve japonaise	60
5.5 Échelle mondiale.....	60
DISCUSSION	63
Caractéristiques et innocuité des INA	63
CONCLUSION.....	67
ANNEXE A.....	69
Thèmes couverts et PICO(TS).....	69
ANNEXE B.....	71
Stratégies de repérage d'information scientifique	71
ANNEXE C.....	76
Critères de sélection des publications	76
ANNEXE D	78
Sélection des publications traitant de l'efficacité ou de l'innocuité des INA, de la couverture, de l'efficacité ou de l'effet d'une réserve d'antiviraux.....	78
ANNEXE E	79

Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques	79
ANNEXE F	83
Valeurs des différents paramètres considérés dans les modèles mathématiques retenus	83
RÉFÉRENCES	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 – Résumé des caractéristiques distinctives des INA homologués par Santé Canada	8
Tableau 2.2 – Efficacité de l’oseltamivir en prophylaxie, postexposition au virus, sur la protection individuelle en contexte de pandémie	14
Tableau 2.3 – Effet du traitement avec un INA sur le nombre d’admissions à l’hôpital en contexte de pandémie, sans considérer le moment de l’amorce du traitement	17
Tableau 2.4 – Effet du traitement avec un INA sur le nombre d’admission à l’hôpital en contexte de pandémie en considérant le moment de l’amorce du traitement à la suite de l’apparition des symptômes	18
Tableau 2.5 – Efficacité des INA sur la mortalité à l’hôpital en contexte de pandémie sans considération du moment de l’amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse de Muthuri <i>et al.</i> , 2014a	22
Tableau 2.6 – Efficacité des INA sur la mortalité à l’hôpital en contexte de pandémie sans considération du moment de l’amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse de cas individuels de Muthuri <i>et al.</i> , 2014b	24
Tableau 2.7 – Efficacité des INA sur la mortalité à l’hôpital en contexte de pandémie sans considération du moment de l’amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse de Heneghan <i>et al.</i> , 2016	25
Tableau 2.8 – Efficacité des INA sur la mortalité en contexte de pandémie en considérant le moment de l’amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse de Muthuri <i>et al.</i> , 2014a	28
Tableau 2.9 – Efficacité des INA sur la mortalité en contexte de pandémie en considérant le moment de l’amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse sur cas individuels de Muthuri <i>et al.</i> , 2014b	29
Tableau 3.1 – Synthèse des résultats des études retenues sur la taille de la réserve d’antiviraux (en pourcentage de la population)	45
Tableau 5.1 – Couverture de la population en antiviraux contenus dans les RNA de chaque province et territoire	56
Tableau 5.2 – Proportion d’antiviraux et couverture de la population de différentes réserves nationales	61
Tableau A-1 – Critères PICOTS : Innocuité et efficacité des INA	70
Tableau A-2 – Critères PICOTS : Effets d’une réserve d’antiviraux	70
Tableau C-1 – Critères d’inclusion et d’exclusion des publications traitant de l’innocuité ou de l’efficacité des INA, de la couverture, de l’efficience ou des effets d’une réserve d’antiviraux	76
Tableau E-1 – Évaluation des RS - Grille R-AMSTAR détaillée (évaluateurs 1 (SG) et 2 (FSP))	79
Tableau E-2 – Évaluation de la qualité méthodologique des études de cohorte rétrospectives – grille CASP-Cohortes (évaluateurs #1 (SG) et #2 (FSP))	80
Tableau E-3 – Évaluation des modèles mathématiques – grille non validée inspirée de la grille CASP-évaluation économique et de l’appendice 3 de Philips <i>et al.</i> , 2004 (évaluateurs 1 (MEB) et 2 (SG))	81

Tableau E-4 – Évaluation de la qualité méthodologique des études économiques – grille CASP- évaluation économique avec certains ajouts provenant de Philips <i>et al.</i> , 2004 (évaluateurs #1 (MEB) et #2 (SG))	82
Tableau F-1 – Synthèse des différents paramètres considérés dans les études retenues.....	83

LISTE DES FIGURES

Figure C-1 — Diagramme de flux.....	78
-------------------------------------	----

RÉSUMÉ

En prévision d'une pandémie de grippe, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a constitué, au début des années 2000, une réserve d'antiviraux. Cette dernière a notamment servi lors de la pandémie de la grippe de 2009 puis a été renouvelée et maintenue jusqu'à ce jour. Le présent état des connaissances rapporte les résultats d'une revue de la littérature effectuée en suivant une méthode de revue rapide et a pour objectif de guider le ministère de la Santé et des Services sociaux dans son processus décisionnel concernant le maintien de la réserve et son renouvellement. Voici les principaux constats :

- L'usage d'inhibiteurs de la neuraminidase (INA) est sécuritaire chez les adultes en contexte de pandémie et semble être sécuritaire pour les enfants et les femmes enceintes.
- 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.
- Le traitement en communauté avec un INA des patients atteints du virus de l'influenza en contexte de pandémie diminue la probabilité d'une admission à l'hôpital. Le traitement est plus efficace lorsqu'il est employé rapidement (≤ 48 h).
- Le traitement rapide avec un INA réduit le risque de mortalité à l'hôpital en cas d'infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie chez les adultes et semble diminuer le risque chez les enfants.
- Un approvisionnement plus élevé en INA a été associé de façon statistiquement significative à une réduction de la mortalité liée au virus A (H1N1)pdm09 durant la pandémie de 2009.
- L'analyse de l'effet d'une réserve nationale d'antiviraux durant une pandémie semble indiquer que celle-ci a été utile et efficace pour plusieurs pays durant la pandémie de 2009.
- Les informations rassemblées sur des réserves d'antiviraux de pays possédant un système de santé comparable à celui du Québec révèlent que celles-ci seront maintenues et renouvelées. De plus, elles contiennent de l'oseltamivir et du zanamivir pour une couverture moyenne de 30 % de la population et une proportion moyenne oseltamivir/zanamivir de 80/20. Aucune de ces réserves ne contient, jusqu'à maintenant, du peramivir et la proportion de doses réservées à la population pédiatrique n'est pas une information généralement retrouvée.
- L'analyse d'études pharmacoéconomiques indique qu'en présence d'une pandémie importante, d'un usage approprié des antiviraux et d'une bonne efficacité de ces derniers, la constitution d'une réserve d'antiviraux est efficiente.

En somme, les résultats présentés dans cet état des connaissances semblent plutôt favorables au maintien d'une réserve stratégique d'antiviraux. Plusieurs modèles mathématiques pour déterminer la couverture optimale de la population ont été analysés; cependant, la taille de la réserve d'antiviraux québécoise devra être déterminée théoriquement par l'adaptation d'un de ces modèles en y incorporant des données contextuelles québécoises tout en considérant les nouvelles recommandations émises par l'Agence de la santé publique du Canada.

SUMMARY

Maintaining a stockpile of influenza antivirals in preparation for a flu pandemic

In preparation for an influenza pandemic, Quebec's Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) set-up, in the early 2000s, an antiviral stockpile. The latter was used during the 2009 influenza pandemic and was replenished and maintained up to the present time. This state-of-knowledge report presents the results of a literature review based on a rapid review method and is aimed at guiding the MSSS in its decision-making process regarding the maintaining and replenishing of the stockpile. Here are the main findings:

- Neuraminidase inhibitors (NAIs) are safe to use in adults during a pandemic and appear to be safe in children and pregnant women.
- Oseltamivir and zanamivir appear to be effective in decreasing secondary influenza virus transmission during a pandemic when used as prophylaxis in a household with an infected member.
- Community-based NAI treatment of patients with the influenza virus during a pandemic decreases the odds of hospital admission. This treatment is more effective when administered promptly (≤ 48 hrs).
- In cases of influenza virus infection during a pandemic, prompt NAI treatment lowers the risk of hospital mortality in adults and appears to lower the risk in children.
- A greater NAI supply was associated, in a statistically significant manner, with a reduction in virus A(H1N1)pdm09-related mortality during the 2009 pandemic.
- The analysis of the impact of a national antiviral stockpile during a pandemic seems to indicate that it was useful and effective in several countries during the 2009 pandemic.
- The information gathered on antiviral stockpiles in countries with a health-care system comparable to Quebec's reveals that they will be maintained and replenished. Furthermore, they contain oseltamivir and zanamivir for average coverage of 30% of the population, and the average oseltamivir/zanamivir ratio in these stockpiles is 80/20. Thus far, none of these stockpiles contained peramivir, and there is generally little information on the proportion of doses reserved for the pediatric population.
- The analysis of pharmacoeconomic studies indicates that setting up an antiviral stockpile is cost-effective when there is a major pandemic and when there is an appropriate use and a good efficacy of the antiviral drug.

In brief, the results presented in this state-of-knowledge report seem rather favourable to maintaining a strategic stockpile of antivirals. Several mathematical models for determining optimal coverage of the population were analyzed. However, the size of Quebec's antiviral stockpile will have to be determined theoretically by adjusting one of these models by incorporating Quebec contextual data into it while considering new recommendations issued by the Public Health Agency of Canada.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
FDA	Food and Drug Administration
H	Hémagglutinine
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HHS	<i>U.S. Department of Health and Human Services</i>
IC	Intervalle de confiance
INA	Inhibiteur de la neuraminidase
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MOHLTC	<i>Ministry of Health and Long-Term Care (Ontario)</i>
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
N	Neuraminidase
NMS	<i>National Medical Stockpile (Australie)</i>
NPFS	<i>National Pandemic Flu Service (Royaume-Uni)</i>
NRS	<i>National reserve supply (Nouvelle-Zélande)</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
QALY	<i>Quality-adjusted life year (année de vie pondérée par la qualité)</i>
R-AMSTAR	<i>Revised - Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
R_0	Taux de reproduction de base
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
RNA	Réserves nationales d'antiviraux
RNSU	Réserve nationale stratégique d'urgence (Canada)
RR	Risque relatif
RR_{HR}	Rapport de risque (« hazard ratio »)
RS	Revue systématique
SAG	Syndrome d'allure grippale
SGDSN	Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (France)
SNS	<i>Strategic National Stockpile (États-Unis)</i>
WHO	World Health Organization

GLOSSAIRE

Analyse coût-utilité

Méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie à ses conséquences, lesquelles sont mesurées en termes de quantité et de qualité de vie. Le résultat est principalement exprimé en coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité (ou QALY gagné) thérapeutique¹.

Analyse de sensibilité

Moyen d'explorer l'incertitude dans les résultats. Il peut y avoir de l'incertitude parce que les données sont manquantes ou les estimations imprécises, ou bien parce qu'il existe une controverse sur la méthodologie. L'analyse de sensibilité peut également être utilisée pour voir comment les résultats sont applicables. L'analyse est répétée en utilisant différentes hypothèses pour examiner l'effet de ces hypothèses sur les résultats².

Épidémie

Augmentation et propagation exceptionnellement rapides, dans une collectivité ou un territoire régional donné et pendant une période limitée, du nombre de cas d'une maladie transmissible humaine³.

Ménage

Personne ou groupe de personnes occupant un logement³.

Pandémie

Épidémie qui s'étend au-delà des frontières nationales, soit à un continent, à un hémisphère ou au monde entier, et qui peut toucher un très grand nombre de personnes quand elles ne sont pas immunisées contre la maladie ou quand la médecine ne dispose d'aucun médicament pour traiter les malades³.

Patient zéro

Patient infecté initialement par un microorganisme pathogène et qui constitue le point de départ d'une épidémie par transmission interhumaine³.

Pouvoir pathogénique

Le pouvoir pathogénique d'un agent infectieux mesure sa capacité à provoquer une maladie chez un organisme hôte [Krämer *et al.*, 2010].

¹ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide de soumission d'une demande à l'INESSS. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide_soumission.pdf.

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Glossary: Sensitivity analysis [site Web]. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/Glossary?letter=S>.

³ Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique [site Web]. Disponible à : <http://www.granddictionnaire.com/>.

Taux d'attaque

Probabilité qu'une infection se produise chez une personne non immunisée, au cours d'une période d'incubation raisonnable, après un contact avec une personne ou une source infectieuse [Halloran, 2005].

Taux de reproduction de base

Nombre moyen d'individus qu'une personne infectieuse pourra infecter tant qu'elle sera contagieuse. Ce nombre est dénoté (R_0) [Dietz, 2005].

Valeur d'utilité

Mesure de la préférence ou de la valeur qu'un individu ou une société donne à un état de santé particulier. Représenté par un nombre entre 0 (représentant la mort) et 1 (santé parfaite)⁴.

Virulence

Capacité, pour un microorganisme pathogène, de s'introduire dans un organisme hôte, de s'y multiplier et d'y provoquer une maladie⁵.

Zoonotique/Zoonose

Qui est relatif à la zoonose / Maladie transmissible d'une espèce animale ou non humaine à l'homme⁵.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Glossary: Utility [site Web]. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/Glossary?letter=U>.

⁵ Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique [site Web]. Disponible à : <http://www.granddictionnaire.com/>.

INTRODUCTION

Les risques d'éclosion saisonnière, d'épidémie ou de pandémie de grippe occasionnent des préoccupations majeures en matière de santé publique et constituent un lourd fardeau mondial. Annuellement, le virus de l'influenza est responsable d'environ 3 à 5 millions de cas de maladies graves, et de 250 000 à 500 000 décès mondialement [OMS, 2016]. Chez l'homme, la grippe est causée par les virus de l'influenza de type A, B ou C et, selon les connaissances actuelles, les pandémies connues ont toutes été causées par un virus de type A [WHO, 2017b; ASPC, 2015a]. L'apparition du nouveau virus A (H1N1)pdm09, d'origine porcine, a été responsable de la plus récente pandémie d'influenza [Watson *et al.*, 2015]. En 2009, le Mexique fut le premier pays à déclarer une éclosion de ce nouveau virus [Gutierrez-Mendoza *et al.*, 2012] qui, par la suite, fut isolé chez des patients au Mexique et aux États-Unis, avant de s'étendre largement dans le monde [WHO, 2017b]. Il est estimé que cette pandémie a causé de 100 000 à 400 000 morts, surtout chez des enfants et de jeunes adultes [WHO, 2017b]. Les trois pandémies précédentes furent beaucoup plus sévères avec 1 à 4 millions de morts pour les pandémies de 1957-58 (grippe asiatique causée par le virus de l'influenza de type A H2N2) et de 1968-69 (grippe de Hong Kong causée par le virus de l'influenza de type A H3N2) et 20 à 50 millions de décès pour la pandémie de grippe espagnole de 1918 (virus de l'influenza de type A H1N1) [WHO, 2017b; Van Reeth, 2007].

Les virus de l'influenza sont nommés en fonction du type d'hémagglutinine (H) et de neuraminidase (N) qu'ils possèdent.

À l'heure actuelle, 16 types de H et 9 de N ont été identifiés pour le virus de l'influenza de type A, ce qui amène une possibilité théorique de 144 différentes combinaisons [Taubenberger et Morens, 2008; Obenauer *et al.*, 2006].

L'hémagglutinine et la neuraminidase sont des glycoprotéines à la surface du virus, la première permet l'attachement du virus aux cellules épithéliales et la seconde possède une activité enzymatique clivant les récepteurs cellulaires de l'acide sialique sur lesquels les nouvelles particules virales sont attachées.

Ce clivage permet alors leur libération et la transmission aux cellules environnantes [Moscona, 2005].

La grippe est une infection respiratoire aiguë des voies supérieures et inférieures pouvant durer jusqu'à 10 jours.

Le pic de réplication virale est environ de 48 h après l'inoculation primaire dans le nasopharynx.

Les personnes de tous âges sont sensibles, mais la gravité est accrue chez les enfants, les personnes âgées et celles fragilisées par une autre condition médicale [Taubenberger et Morens, 2008].

Les pandémies de grippe surviennent à la suite de l'apparition d'un nouveau virus possédant la capacité de se transmettre de manière soutenue et pour lequel peu ou pas d'immunité est présente dans la population [Paules et Subbarao, 2017]. Ce nouveau virus peut apparaître à la suite d'un réassortiment génétique, d'une mutation génétique ou des deux [WHO, 2017b; Belshe, 2005]. En effet, certaines de ces espèces, comme les oiseaux et les porcs, sont l'hôte de souches virales souvent peu ou non pathogène pour eux. Cependant, elles peuvent, suite à des mutations ou réassortiments génétiques, acquérir un pouvoir pathogénique leur permettant de se transmettre et d'infecter l'homme; ces souches sont alors appelées

zoonotiques [Kuiken *et al.*, 2006]. La plupart des souches zoonotiques n'entraînent pas d'infection symptomatique chez les humains, à l'exception des souches capables d'infecter les cellules épithéliales du tractus respiratoire humain. La capacité du système immunitaire à contrôler la réplication virale et à s'autoréguler pour limiter les dommages à long terme joue aussi un rôle clé dans la pathogenèse virale [Iwasaki et Pillai, 2014].

La stratégie la plus efficace pour prévenir la grippe est la vaccination. Toutefois, le taux élevé de mutation et de réassortiment génétique propre aux virus de l'influenza nécessite que les vaccins soient reformulés chaque année, et cela avec un potentiel de correspondance imparfaite entre le virus de la grippe en circulation et les souches vaccinales [WHO, 2012]. De même, pendant une pandémie, l'obtention d'un vaccin efficace contre la souche pandémique peut prendre plusieurs mois avant d'être disponible, sans compter les délais causés par la capacité de production, l'efficacité de la distribution et la capacité d'obtention du vaccin pour les pays moins fortunés [HHS, 2017; ASPC, 2015a; SGDSN, 2011]. Par conséquent, en prévision d'une lutte contre les épidémies ou les pandémies de grippe, de nombreux gouvernements emmagasinent des médicaments antiviraux — notamment des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) dont le rôle est de bloquer la libération des particules virales et leur propagation [Bhatia et Kast, 2007; Moscona, 2005] — par précaution et comme moyen temporaire pour restreindre la transmission du virus en attendant la production d'un vaccin spécifique à ce dernier.

L'immunisation (vaccination) permet la génération de cellules immunitaires spécialisées contre les glycoprotéines de surface (H et N) du virus de l'influenza pour répondre promptement lors d'une réexposition, notamment par la production d'anticorps.

Dans ce contexte, les complexes anticorps-virus générés empêchent l'invasion des cellules épithéliales et potentialisent la réponse immunitaire spécifique nécessaire pour limiter la propagation et enrayer l'infection.

Des mutations ou réassortiments génétiques des gènes H et N diminuent la capacité du système immunitaire à se défendre rapidement contre le virus, en raison de l'absence de cellules spécialisées disponibles au moment de l'invasion [Iwasaki et Pillai, 2014; Jegaskanda *et al.*, 2014]

Au début des années 2000, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a constitué une réserve d'antiviraux composée d'oseltamivir (Tamiflu®) et de zanamivir (Relenza®) en prévision d'une pandémie de grippe. Cette réserve a été utilisée en partie pour faire face à la pandémie de la grippe A (H1N1) de 2009 et a également été renouvelée puis maintenue jusqu'à ce jour. En 2014, une revue systématique (RS) de la collaboration Cochrane, publiée par Jefferson et ses collaborateurs, a soulevé des questionnements quant à l'efficacité des INA pour le traitement de la grippe saisonnière. Les auteurs montrent que l'oseltamivir réduit la durée des symptômes de la grippe (suspectée ou confirmée) de 16,8 h (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 8,5 à 25,1 h; $p < 0,0001$), une différence considérée non cliniquement significative puisqu'inférieure à une journée de moins de symptômes [Jefferson *et al.*, 2014]. De plus, l'usage de l'oseltamivir ne change pas le nombre d'hospitalisations. Les auteurs montrent que l'usage de l'oseltamivir (risque relatif (RR) = 0,45; IC à 95 % : 0,30 à 0,67) ou du zanamivir (RR = 0,39; IC à 95 % : 0,22 à 0,70) en prophylaxie réduit le risque de développer une grippe symptomatique au niveau individuel [Jefferson *et al.*, 2014]. Toutefois, ces INA utilisés en prophylaxie ne semblent pas avoir d'effet sur les cas de grippe asymptomatiques ou sur les cas de syndrome d'allure grippale (SAG). Les auteurs mentionnent également que l'usage de l'oseltamivir augmente le risque d'effets indésirables, alors que le zanamivir semble être plus toléré par les patients. Les auteurs concluent que l'équilibre entre l'efficacité et les effets indésirables doit être considéré lors de la décision d'employer un INA [Jefferson *et al.*, 2014]. Par la suite, Dobson et ses collaborateurs publièrent, en 2015, une RS en se concentrant uniquement sur des essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) publiés ou non publiés, financés par la compagnie Roche et utilisant de l'oseltamivir avec un dosage de 75 mg deux fois par jour dans une population adulte. Dans cette RS, les auteurs montrent une réduction statistiquement significative de 21 % du temps d'atténuation des symptômes de la grippe saisonnière (ratio de temps = 0,79; IC à 95 % : 0,74-0,85; $p < 0,0001$), ce qui correspond à une réduction moyenne de 25,2 h (IC à 95 % : 16 à 36,2) [Dobson *et al.*, 2015]. Depuis, plusieurs études ont montré que l'oseltamivir en contexte de grippe saisonnière diminue la durée des symptômes jusqu'à 1 jour

chez les adolescents et les adultes en santé ayant une infection confirmée en laboratoire et étant traitable en communauté [Hurt et Kelly, 2016]. Toutefois, ces études ont été produites en contexte de grippe saisonnière, alors qu'en contexte de pandémie de grippe, bien que la durée des symptômes soit importante au bien-être du patient, l'efficacité du traitement avec des INA doit être ressentie surtout sur la réduction de la transmission, sur le taux d'hospitalisation et sur la mortalité [HHS, 2017; ASPC 2015a; SGDSN, 2011].

La Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du MSSS doit prendre une décision, à l'automne 2017, à savoir si elle renouvelle ou non la réserve provinciale d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe. C'est donc dans ce contexte qu'elle a mandaté l'INESSS pour produire un état des connaissances sur les INA en contexte pandémique.

Cet état des connaissances ne contient aucune recommandation.

La logistique entourant la réserve d'antiviraux (p. ex. modalités d'entreposage, d'utilisation ou de destruction après la date de péremption), les autres moyens de lutter contre une pandémie de grippe (p. ex. vaccination, masques) et le recours à la réserve d'antiviraux en cas de grippe saisonnière n'ont pas été documentés.

1 MÉTHODOLOGIE

Pour répondre au mandat reçu de la direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du MSSS, l'INESSS a réalisé une revue de la littérature en suivant une méthode de revue rapide dont les résultats sont synthétisés dans le présent état des connaissances. L'objectif était de répondre aux questions décisionnelles suivantes :

- Est-ce que la réserve provinciale d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe doit être maintenue ?
- Si oui, quels doivent être les antiviraux contre l'influenza qui la composent, leur proportion et leur quantité ?

1.1 Questions d'évaluation

Deux questions d'évaluation ont été formulées afin de guider la recherche d'informations concernant les questions décisionnelles :

- Quelles sont les données scientifiques récentes qui appuient ou réfutent le maintien d'une réserve d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe ?
- Quelles sont les caractéristiques (composition, proportion et quantité d'antiviraux) de réserves similaires qui ont été mises en place par les autorités fédérales, provinciales ou territoriales au Canada et dans d'autres pays ayant un système de santé comparable et quels sont les fondements scientifiques de ces caractéristiques (p. ex. modèles mathématiques) ?

Afin de répondre aux questions d'évaluation, plusieurs thèmes axés soit sur les antiviraux (p. ex. innocuité, efficacité) soit sur les réserves (p. ex. couverture optimale, efficience, effet d'une réserve durant une pandémie, caractéristiques de réserves existantes) ont été couverts (voir annexe A pour plus de détails). Toutefois, aucune analyse économique ni aucune analyse des enjeux éthiques n'ont été réalisées.

1.2 Repérage d'informations scientifiques

En collaboration avec un conseiller en information scientifique, des stratégies de recherche (annexe B) ont été élaborées afin de repérer l'information requise (voir thèmes annexe A) dans les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews. En absence de données quantitatives dans les revues systématiques identifiées, et lorsque cela était pertinent, les études primaires incluses dans celles-ci ont été utilisées pour identifier des informations complémentaires non rapportées par les auteurs. De plus, les bibliographies des publications jugées pertinentes ont été scrutées. Pour la recherche de la littérature grise, divers sites Web (sociétés savantes, associations professionnelles, ministères de la Santé, agences de santé publique, plans pandémiques – pour une description détaillée, consultez l'annexe B) ont été mis à profit afin de compléter la recherche d'information concernant les caractéristiques des INA (monographies, alertes de sécurité) et les réserves d'antiviraux existantes.

Plusieurs départements de santé publique ont également été contactés afin d'obtenir des informations sur la réserve de leur province ou pays respectifs : Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard, Terre-Neuve-et-Labrador, Territoire du Nord-Ouest, Yukon, États-Unis, Royaume-Uni, France et Australie. Des réponses ont été obtenues pour la majorité, à l'exception du Territoire du Nord-Ouest, du Yukon, de Terre-Neuve-et-Labrador, de la Saskatchewan et de la France. Finalement, des informations ont aussi été obtenues de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et de la Dre Caroline Quach de l'université McGill.

1.3 Sélection des publications

Les critères d'inclusion et d'exclusion qui ont été utilisés afin de sélectionner les publications sont présentés à l'annexe C. En raison de l'existence de revues systématiques récentes sur l'efficacité et l'innocuité des antiviraux contre l'influenza, la sélection des documents sur ces thèmes s'est limitée à ceux publiés dans l'horizon temporel allant du 1er janvier 2014 au 29 mai 2017 inclusivement. De même, en ce qui concerne la couverture et l'efficacité d'une réserve d'antiviraux, uniquement les modèles mathématiques ou économiques mis à jour ou construits après la pandémie de 2009 ont été considérés. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse.

Les notices identifiées dans les bases de données bibliographiques ont tout d'abord été triées par un examinateur (SG) et sur la base des titres et des résumés. Une deuxième sélection a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (innocuité, efficacité des INA et effets d'une réserve : SG et FSP; couverture et efficacité d'une réserve : SG et MEB), et celle-ci a été basée sur la lecture complète des documents. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur (MT). Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté à l'annexe D.

1.4 Appréciation des publications

La qualité méthodologique des études sélectionnées a été évaluée, de façon indépendante, par deux examinateurs (SG et FSP ou MEB). Les désaccords ont été réglés par consensus.

Les outils d'évaluation R-AMSTAR (Revised - Assessment of Multiple Systematic Reviews) [Shea *et al.*, 2007] pour les revues systématiques ou CASP (Critical Appraisal Skills Programme) pour les études de cohortes et les modèles économiques ont été utilisés (voir plus bas les détails sur la méthode d'évaluation des modèles mathématiques). Aucune grille ne permettait d'évaluer les études sélectionnées pour analyser l'effet d'une réserve; par conséquent, une évaluation qualitative des forces et faiblesses a été faite.

Enfin, les paramètres suivants ont aussi été considérés dans l'appréciation des publications :

- les revues systématiques avec un score moyen > 75 % sur la grille R-AMSTAR ont été considérées de bonne qualité méthodologique, entre 50 % et 74 % ont été considérées de qualité méthodologique moyenne, entre 25 % et 49 % ont été considérées de faible qualité méthodologique et < 25 % ont été considérées de très faible qualité méthodologique (annexe E);

- les études de cohorte ayant répondu positivement aux questions 1 à 5a/b de la grille CASP pour les études de cohortes ont été considérées de bonne qualité méthodologique, ayant répondu positivement à 4 questions, des questions 1 à 5a/b ont été considérées de qualité méthodologique moyenne, ayant répondu positivement à 2 ou 3 questions, des questions 1 à 5a/b ont été considérées de faible qualité méthodologique, ayant répondu positivement à une question ou moins, des questions 1 à 5a/b ont été considérées de très faible qualité méthodologique (annexe E);
- aucune grille d'évaluation de la qualité méthodologique des modèles mathématiques n'a été repérée. L'INESSS s'est donc inspiré de quelques aspects de la grille CASP-évaluation économique et de celle produite par Philips et ses collaborateurs [2004]. Les éléments suivants ont ainsi été évalués : la question de recherche, les données, le type de modèle, la représentation de la maladie, les paramètres considérés dans le modèle, la présentation des résultats, les analyses de sensibilité, la consistance des résultats et leur validité externe. Aucun score n'a été compilé et uniquement une appréciation globale des études est présentée (annexe E);
- les études économiques ont été évaluées à l'aide de la grille CASP-évaluation économique.

Aucun score n'a été compilé et une appréciation globale des études est présentée (annexe E).

1.5 Extraction de l'information

L'information provenant des RS, des méta-analyses, des études primaires ou concernant les réserves d'antiviraux existantes a été extraite par un examinateur (SG), puis un réviseur a procédé à la vérification (FSP). L'information provenant des études économiques ou mathématiques a été extraite par un examinateur (MEB), puis un réviseur a procédé à la vérification de cette extraction (SG). Lorsque requis, des calculs ont été effectués par l'INESSS pour harmoniser des résultats ou pour faciliter la comparaison.

2 LES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE EN CONTEXTE DE PANDÉMIE DE GRIPPE

Dans un plan de préparation en prévision d'une pandémie d'influenza, l'emploi d'une thérapie antivirale avec des INA a comme objectif de diminuer la gravité de la maladie (p. ex. hospitalisation, mortalité), de réduire l'ampleur de la transmission du virus et d'atténuer les perturbations sociales afin de maintenir fonctionnelles les infrastructures essentielles [HHS, 2017; ASPC, 2015a; SGDSN, 2011].

2.1 Description des publications sélectionnées

Les publications sélectionnées incluent neuf études et trois monographies⁶. Parmi les neuf études, sept sont des RS avec ou sans méta-analyse et deux des études de cohorte rétrospective non incluses dans les RS sélectionnées. Trois des sept RS ont été évaluées comme étant de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016; Muthuri *et al.*, 2014a; Okoli *et al.*, 2014] et quatre de moyenne qualité [Boikos *et al.*, 2017; Venkatesan *et al.*, 2017; Muthuri *et al.*, 2014b; Hsu *et al.*, 2012] (annexe E, tableau E-1). Une des études de cohorte rétrospective a été évaluée comme étant de bonne qualité [Wolkewitz et Schumacher, 2016] et l'autre de faible qualité méthodologique [Huang *et al.*, 2015] (annexe E, tableau E-2).

Enfin, aucune alerte de sécurité concernant l'oseltamivir, le zanamivir ou le peramivir n'a été émise, autant à l'échelle canadienne qu'états-unienne⁷. De plus, très peu d'information sur le peramivir en contexte de pandémie se retrouve dans les publications sélectionnées, de même que dans les études primaires analysées par les RS retenues. Lorsque cet INA est utilisé, il est régulièrement employé en combinaison avec un autre INA.

2.2 Inhibiteurs de la neuraminidase homologués par Santé Canada et caractéristiques distinctives

Quatre classes d'antiviraux pour contrer le virus de l'influenza possèdent actuellement des homologations dans divers pays : les inhibiteurs du canal à ion M2 (amantadine, rimantadine), les INA (oseltamivir, zanamivir, peramivir, laninamivir), les inhibiteurs de fusion membranaire (arbidol) et les inhibiteurs de l'ARN-polymérase ARN-dépendante virale (favipiravir) [Paules et Subbarao, 2017; Ison, 2015]. Plusieurs traitements expérimentaux sont également à l'étude dont, entre autres, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de la maturation de l'hémagglutinine virale et des sialidases [Paules et Subbarao, 2017]. Au Canada, uniquement deux classes d'antiviraux contre l'influenza sont disponibles, soit les inhibiteurs du canal à ion M2 et les INA [ASPC, 2009a]. Toutefois, la plupart des virus circulant qui causent la grippe saisonnière sont maintenant résistants aux inhibiteurs du canal à ion M2 et leur utilisation n'est plus recommandée [Paules et Subbarao, 2017; Ison, 2015]. L'usage des INA devient donc le seul traitement pharmacologique disponible.

⁶ Les monographies ont été obtenues sur le site Web de Santé Canada, dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP), disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>.

⁷ Santé Canada. Rappels et avis de sécurité [site Web], disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-fra.php> ; Food and Drug Administration (FDA). MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program, disponible à : <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>.

Au Canada, trois INA sont homologués, soit l'oseltamivir, le zanamivir ainsi que le peramivir dont l'homologation est la plus récente (21 mars 2017). Les différentes caractéristiques, tirées des monographies de ces trois INA, sont résumées dans le tableau 2.1 [Hoffmann-La Roche, 2017; Seqirus UK Ltd, 2017; GlaxoSmithKline, 2011]. Deux de ces trois INA (oseltamivir et zanamivir) sont inscrits sur la liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), alors que le peramivir n'a pas encore été évalué aux fins d'inscription. Ces INA possèdent des formes et des voies d'administration distinctes, alors que l'oseltamivir se trouve sous forme de comprimé ou en suspension et s'administre par voie orale, le zanamivir est sous forme de poudre pour inhalateur et se prend par inhalation. De son côté, le peramivir se trouve sous forme de solution isotonique et est administré de façon intraveineuse. L'oseltamivir est conseillé aux patients âgés de 1 an et plus, alors que le zanamivir est recommandé aux patients de 7 ans et plus [Hoffmann-La Roche, 2017; GlaxoSmithKline, 2011]. Le peramivir, quant à lui, est limité aux patients adultes de 18 ans et plus. Seul l'oseltamivir est présentement disponible sous forme générique au Canada; le brevet pour le zanamivir est échu depuis décembre 2014 et celui du peramivir expirera en mai 2027. Ces trois INA ne sont pas recommandés pour les femmes enceintes (à moins que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus) selon les monographies [Hoffmann-La Roche, 2017; Seqirus UK Ltd, 2017; GlaxoSmithKline, 2011]. Aucune interaction médicamenteuse particulière n'est connue actuellement. Bien que de la résistance à ces INA soit possible et qu'un nombre important de mutations ait été décrit pour le virus de l'influenza, peu de résistance virale face à ces trois INA est relatée (moins de 1 % de souches sauvages présentent une résistance). De plus, aucune modification de virulence entre les souches sensibles et les souches résistantes n'a été observée [Hoffmann-La Roche, 2017; Seqirus UK Ltd, 2017; GlaxoSmithKline, 2011; HCSP, 2011; Ferraris *et al.*, 2010; Kiso *et al.*, 2010].

Tableau 2.1 – Résumé des caractéristiques distinctives des INA homologués par Santé Canada

Caractéristiques distinctives	Oseltamivir (^{Pr} Tamiflu®)	Zanamivir (^{Pr} Relenza®)	Peramivir (^{Pr} Rapivab ^{MC})
Indications	- Traitement de la grippe aiguë sans complication chez les patients âgés de 1 an et plus avec des symptômes depuis deux jours au maximum - Prévention / prophylaxie de la grippe	- Traitement des infections aiguës non compliquées causées par les virus de l'influenza de type A et de type B chez les adultes et les enfants de 7 ans et plus qui présentent des symptômes depuis 2 jours ou moins - Prophylaxie de l'influenza chez les adultes et les enfants de 7 ans et plus	- Traitement de l'influenza aiguë sans complication chez les patients de 18 ans et plus qui présentent des symptômes depuis 2 jours ou moins.
Formes disponibles	- Comprimé de 30, 45 et 75 mg - Poudre pour suspension orale (6 mg/ml)	Poudre pour inhalation 5 mg/coque	Solution isotonique 10 mg/ml (200 mg / fiole de 20 ml)
Posologie	Pédiatrique (1 à 12 ans) : <u>Traitement (5 jours) :</u> ≤ 15 kg : 30 mg, BID > 15 à 23 kg : 45 mg, BID > 23 à 40 kg : 60 mg, BID > 40 kg : 75 mg, BID <u>Prévention (10 jours):</u> ≤ 15 kg : 30 mg, DIE > 15 à 23 kg : 45 mg, DIE > 23 à 40 kg : 60 mg, DIE	- La dose recommandée pour le traitement de l'influenza chez les adultes et les enfants de 7 ans ou plus est de deux inhalations (une coque de 5 mg par inhalation, soit une dose totale de 10 mg) deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle) pendant cinq jours. - La dose recommandée pour la prophylaxie de l'influenza chez	La dose recommandée est une dose unique de 600 mg (3 fioles), administrée par perfusion intraveineuse d'une durée de 15 à 30 minutes.

	> 40 kg : 75 mg, DIE Ado./Adulte (≥ 13 ans) <u>Traitement (5 jours) :</u> 75 mg, BID <u>Prévention (10 jours) :</u> 75 mg, DIE	les adultes et les enfants de 7 ans et plus est de 10 mg une fois par jour pendant 10 jours dans un environnement familial ou pendant 28 jours dans un environnement communautaire.	
Voies d'administration	Orale	Inhalation	Intraveineuse
Contre-indications	- Contre-indiqué chez les personnes qui ont une allergie ou une intolérance connue à l'une des composantes du produit. - Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 1 an.	- Contre-indiqué chez les personnes qui présentent une allergie ou une intolérance connue ou soupçonnée au zanamivir ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition de la poudre pour inhalation. - N'est pas recommandé pour le traitement ou la prophylaxie de l'influenza chez les personnes présentant une maladie respiratoire sous-jacente telle que l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique.	- Contre-indiqué chez les patients ayant une allergie ou une intolérance connue à l'un des ingrédients de la formulation ou à des composants du récipient.
Précautions particulières	- L'efficacité de l'oseltamivir chez les personnes qui commencent le traitement plus de 48 heures après l'apparition des symptômes n'a pas été établie. - N'utiliser chez les femmes enceintes ou allaitant que si les bienfaits escomptés justifient les risques encourus par le fœtus ou le nourrisson allaité. - L'administration d'une dose de 45 mg d'oseltamivir en suspension deux fois par jour fournit 2,6 g de sorbitol, ce qui est excessif dans les cas d'intolérance héréditaire au fructose.	- L'innocuité et l'efficacité pour le traitement de l'influenza n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 7 ans. - Ne doit pas être employé chez les femmes enceintes, tout particulièrement au cours du premier trimestre de la grossesse, sauf si on croit que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.	- L'innocuité et l'efficacité du peramivir n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. - Des augmentations significatives de l'exposition au médicament ont été observées lorsque du peramivir était administré à des sujets atteints de dysfonction rénale. Par conséquent, la dose de peramivir devrait être réduite pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min. - Ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bienfaits cliniques l'emportent sur les risques qui y sont associés.
Résistance	- L'incidence cumulative de résistance virale à l'oseltamivir en fonction du phénotypage seulement et en fonction du phénotypage et du génotypage était de 0,32 % (4/1245) ou de 0,4 % (5/1245), respectivement, chez les patients adultes / adolescents. - Selon les données de ces études, l'incidence cumulative de	- Aucun virus de l'influenza présentant une sensibilité réduite au zanamivir n'a été isolé chez les quelque 4 000 sujets qui ont fait l'objet d'une surveillance virologique dans le cadre des études cliniques de phase 2 et de phase 3 portant sur l'efficacité du zanamivir administré par inhalation dans le traitement des infections	- Des isolats de virus de l'influenza A et B ayant des substitutions d'acides aminés associées à une sensibilité réduite au peramivir ont été observés dans des isolats cliniques recueillis durant les essais cliniques avec le peramivir. - Des substitutions d'acides aminés, pouvant être

	résistance à l'oseltamivir chez les enfants âgés de 1 à 12 ans était de 4,1 % (19/464) en fonction du phénotypage et de 5,4 % (25/464) en fonction du phénotypage et du génotypage.	aiguës par les virus de l'influenza. - Les données sont suffisantes pour établir le risque d'émergence d'une résistance au zanamivir dans la pratique clinique.	associées à une sensibilité réduite au peramivir, ont également été observées dans des isolats viraux échantillonnés durant les études de suivi communautaire. - Les souches saisonnières d'influenza en circulation exprimant des substitutions de neuraminidase associées à de la résistance ont été observées chez des individus qui n'ont pas reçu de peramivir.
Interactions médicamenteuses	Aucune	Aucune	Aucune
Conditions de conservation	<u>Comprimé :</u> Conserver entre 15-25°C. <u>Poudre :</u> Conserver entre 15-25°C.	Conserver dans un endroit sec, à la température ambiante (de 15 à 30 °C).	Entreposer les fioles dans les boîtes d'origine à une température de 20 à 25°C (68 à 77°F). Des écarts entre 15 et 30°C (59 à 86°F) sont permis.
Inscription à la liste des médicaments de la RAMQ	Oui	Oui	Non évalué
Brevet / Produit générique	Brevet expiré en 2016, générique disponible au Canada (comprimé de 75 mg).	Brevet expiré en 2014, aucun générique disponible au Canada.	Brevet en cours d'exploitation. Expiration mai 2027.
Date de la monographie	27 février 2017	7 mars 2011	21 mars 2017

2.3 Innocuité des INA

Selon la monographie de l'oseltamivir, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés, à la suite du traitement ou de la prophylaxie, sont des nausées ou des vomissements chez les adultes/adolescents et des vomissements chez les enfants. Quelques autres effets indésirables dont l'apparition est légèrement supérieure dans le groupe traité comparé au groupe placebo sont également mentionnés dans la monographie, tels que de la douleur aux membres, de l'insomnie et la présence de céphalée chez les adultes/adolescents et de l'otalgie chez les enfants [Hoffmann-La Roche, 2017]. Du fait de sa concentration élevée en sorbitol, l'administration de ce médicament chez des individus souffrant d'une maladie congénitale caractérisée par des erreurs innées du métabolisme et de la néoglucogenèse, comme l'intolérance au fructose, peut nécessiter des précautions particulières. Dans la monographie du zanamivir, aucun effet indésirable n'apparaît de façon supérieure dans le groupe traité, par rapport au groupe placebo. Seul le risque de bronchospasme est présent lorsque le produit est prescrit à des patients atteints d'une maladie respiratoire sous-jacente (p. ex. asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)) [GlaxoSmithKline, 2011]. L'innocuité chez les enfants de moins de 7 ans n'a pas été établie. Finalement, dans la monographie du peramivir, il est mentionné que l'effet indésirable le plus communément observé a été de la diarrhée, avec une fréquence de 8 %, contre 7 % chez les patients ayant reçu le placebo. Aucun patient ayant reçu 600 mg de peramivir n'a subi d'effet indésirable sérieux et moins de 1 % des patients ont interrompu l'étude à cause d'un effet indésirable [Seqirus UK Ltd, 2017].

L'innocuité des INA en contexte de grippe saisonnière a fait l'objet de plusieurs publications et revue systématique [Dobson *et al.*, 2015; Jefferson *et al.*, 2014], et les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vomissements et dans une moindre mesure un faible risque d'effets indésirables psychologiques ou rénaux. En contexte pandémique, une seule RS a considéré cet aspect sans pouvoir faire de méta-analyse en raison de la faible quantité et qualité des données issues des articles primaires [Boikos *et al.*, 2017]. En tout, Boikos et ses collaborateurs ont sélectionné 13 articles dans lesquels les effets indésirables liés à l'usage d'un INA en contexte pandémique ont été analysés. Dans la population en général, peu d'effets indésirables sont liés à l'usage de l'oseltamivir autre que des vomissements, des nausées ou des douleurs abdominales [Boikos *et al.*, 2017]. Quelques cas de détresse respiratoire ont été observés avec l'usage du zanamivir. Aucun effet indésirable lié au peramivir chez l'adulte n'a été rapporté dans une des études sélectionnées par Boikos toutefois, lorsque le peramivir est employé pendant plus de cinq jours en raison de l'instabilité du patient, l'apparition d'effets indésirables est plus probable. Les effets indésirables majeurs liés au peramivir sont pour la plupart liés au système respiratoire (p. ex. détresse respiratoire, MPOC), à des infections bactériennes ou à des problèmes rénaux ou cardio-vasculaires. Chez les enfants, aucun effet indésirable n'a été rapporté dans deux des études sélectionnées. Finalement, dans quatre études sur le traitement des femmes enceintes avec un INA, aucune n'a relaté d'effets indésirables significatifs sur le développement fœtus. Les auteurs concluent, avec précaution, que l'usage des INA est possiblement sécuritaire dans la population adulte en contexte de pandémie et que les données suggèrent qu'ils pourraient aussi être sécuritaires pour les enfants et les femmes enceintes. Toutefois, les auteurs n'étendent pas cette conclusion aux populations de personnes âgées ou à haut risque de complications [Boikos *et al.*, 2017].

EN BREF

Innocuité des INA

L'usage des INA est sécuritaire chez les adultes en contexte de pandémie et semble être sécuritaire pour les enfants et les femmes enceintes. Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales.

2.4 Efficacité des INA en contexte de pandémie

Dans la plupart des plans de préparation en vue d'une pandémie d'influenza, il est indiqué qu'afin d'obtenir une stratégie efficace pour réagir à une pandémie de grippe, plusieurs facteurs sont à considérer, dont l'obtention et le partage d'informations, l'application appropriée d'un plan d'action et l'usage d'une thérapie antivirale avec une capacité de contenir, réduire et stopper la pandémie [HHS, 2017; ASPC, 2015a; SGDSN, 2011]. La thérapie antivirale inclut l'usage de la vaccination lorsque celle-ci est disponible et l'emploi de médicaments tels que les INA. Lorsque des médicaments antiviraux sont utilisés en contexte de pandémie, ces derniers doivent principalement pouvoir minimiser la transmission secondaire du virus, diminuer la durée et le nombre d'hospitalisations ou d'admissions aux soins intensifs et réduire la mortalité tout en assurant le maintien en fonction des infrastructures sociales essentielles [HHS, 2017; ASPC, 2015a; SGDSN, 2011].

2.4.1 Transmission secondaire

Plusieurs approches sont possibles pour réduire la transmission primaire du virus en contexte de pandémie, telles que la fermeture des écoles, la réduction des contacts extérieurs, la contention ou l'augmentation de la sécurité aux frontières [HHS, 2017; ASPC, 2015a; SGDSN, 2011].

Cependant dans un ménage, lorsqu'un individu contracte la grippe, le risque de transmission secondaire du virus à une personne résidant avec lui est plus élevé et varie selon le type de virus en cause [Ferguson *et al.*, 2006]. Le taux d'attaque secondaire est un paramètre mesurable qui peut être associé à une souche virale lors d'une épidémie ou une pandémie [Halleran, 2005]. Par exemple, au Québec, il a été évalué que le taux d'attaque secondaire du virus A (H1N1)pdm09 a été de 45 % dans les ménages lors de la pandémie de 2009 [Papenburg *et al.*, 2010]. Dans la même veine, il est possible de calculer lors d'une épidémie le taux de reproduction de base (R_0) qui correspond au nombre moyen de cas secondaires provoqués par un sujet atteint d'une maladie transmissible au sein d'une population entièrement réceptive [Dietz, 2005].

Par conséquent, en contexte pandémique, tout moyen pour réduire le taux d'attaque secondaire ou le R_0 aura pour résultat de restreindre la transmission secondaire et réduira l'ampleur de l'infection virale dans la population. L'usage des INA a donc été proposé comme un moyen possible pour réduire ces facteurs. Deux approches, non exclusives, ont été utilisées dans la littérature pour mesurer l'effet des INA sur ces deux paramètres :

- le traitement avec un médicament antiviral du patient zéro pour réduire la dispersion de virus dans un ménage et diminuer les risques de transmission;
- le traitement prophylactique avec un médicament antiviral des individus à risque d'être exposés au virus (préexposition) ou qui ont été exposés au virus (postexposition).

2.4.1.1 Traitement du patient zéro

Parmi les documents sélectionnés, seuls Boikos et ses collaborateurs, dans une RS de qualité méthodologique moyenne, rapportent des résultats — résumés de façon qualitative — concernant le traitement du patient zéro [Boikos *et al.*, 2017]. Aucune étude primaire traitant de ce paramètre, parue postérieurement à la recherche documentaire effectuée par Boikos, n'a été identifiée lors de la sélection des publications. Selon Boikos, les résultats de 3 études portant sur l'effet du traitement d'un patient zéro sur le taux d'attaque secondaire, effectuées dans des ménages australiens avec de l'oseltamivir ou dans des ménages japonais avec plusieurs INA, montrent une variabilité qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité d'un INA dans ce contexte [Boikos *et al.*, 2017]. De plus, aucun de ces articles n'a effectué d'ajustement statistique (p. ex. analyses multivariées).

Lorsque le moment de l'initiation du traitement du patient zéro est considéré, Boikos et ses collaborateurs indiquent — à partir de 3 articles sélectionnés (dont deux avec des valeurs statistiquement significatives [Hirotsu *et al.*, 2012; Nishiura et Oshitani, 2011] et une avec une différence non statistiquement significative [Goldstein *et al.*, 2010]) — une réduction du taux d'attaque secondaire en faveur de l'amorce d'un traitement avec un INA rapidement après l'apparition des symptômes (≤ 48 h) [Boikos *et al.*, 2017]. Tous ces articles relatent des résultats sur la population en général, soit aux États-Unis [Goldstein *et al.*, 2010] ou au Japon [Hirotsu *et al.*, 2012; Nishiura et Oshitani, 2011] avec de l'oseltamivir [Goldstein *et al.*, 2010], du zanamivir [Nishiura et Oshitani, 2011] ou les deux [Hirotsu *et al.*, 2012]. Notons que deux études sur trois fournissaient des analyses multivariées [Hirotsu *et al.*, 2012; Goldstein *et al.*, 2010]. Boikos et ses collaborateurs indiquent que les preuves sont tout de même insuffisantes pour conclure sur

l'efficacité de l'usage des INA pour traiter le patient zéro afin de réduire la transmission secondaire dans un ménage [Boikos *et al.*, 2017].

Dans une étude sur la durée de l'excrétion virale — expulsion des particules virales hors du corps infecté — en contexte pandémique, Fielding et ses collaborateurs ont montré que la prise rapide d'oseltamivir (≤ 48 h après l'apparition des symptômes) réduit le nombre de jours durant lequel un patient excrète des particules virales (3-5 jours) en comparaison avec l'absence de traitement (4-9 jours) [Fielding *et al.*, 2014]. Dans un ECRA effectué au Bangladesh, dont la publication est ultérieure à la recherche documentaire de Boikos, il est mentionné que le traitement du patient zéro, jusqu'à 120 h après l'apparition des symptômes avec de l'oseltamivir, réduit la transmission secondaire dans un ménage (rapport de cote (RC)= 0,77; IC à 95 % : 0,60 à 0,98; $p=0,031$) [Fry *et al.*, 2015]. Cependant, il est impossible de séparer dans cette étude les données issues uniquement de la pandémie de 2009 de celles provenant de la grippe saisonnière et, donc, une certaine réserve doit être appliquée lors de l'interprétation de ces résultats dans un contexte pandémique même si les auteurs indiquent que la souche d'influenza contractée par le patient zéro n'a aucune influence sur les résultats [Fry *et al.*, 2015].

En résumé, aucune conclusion ne peut être apportée sur l'efficacité d'un traitement du patient zéro avec un INA sur la transmission secondaire en contexte de pandémie. Une association positive en faveur de l'usage d'un traitement rapide (≤ 48 h après l'apparition des symptômes) du patient zéro avec de l'oseltamivir ou du zanamivir pour réduire la transmission secondaire semble cependant être observée. Toutefois, les preuves scientifiques sont en nombre et en qualité insuffisants pour obtenir un niveau de confiance élevé sur ces résultats. De plus, les résultats sont difficilement généralisables au contexte québécois, puisque deux tiers des études considérant le moment de l'amorce du traitement proviennent du Japon, pays dont le système de santé est passablement différent (p. ex. accessibilité de l'INA) et qui possède une densité de population supérieure.

EN BREF

Traitement du patient zéro

Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité d'un traitement du patient zéro avec un INA sur la transmission secondaire en contexte de pandémie, peu importe le moment de l'amorce du traitement.

2.4.1.2 Traitement prophylactique

Parmi les documents sélectionnés, deux RS incluent des résultats d'efficacité des INA sur la transmission secondaire lors d'un traitement prophylactique [Boikos *et al.*, 2017; Okoli *et al.*, 2014] ainsi qu'un rapport d'examen rapide de l'ACMTS publiée en 2017 [Chao et Spry, 2017]. Aucune étude primaire traitant de ce paramètre, parue postérieurement à la recherche documentaire effectuée par Boikos, n'a été identifiée lors de la sélection des documents.

Dans la RS avec méta-analyse de Okoli, qui a été jugée de bonne qualité méthodologique, une analyse de sous-groupe compilant les résultats de quatre études observationnelles sur le virus A (H1N1)pdm09 a été effectuée pour une population variée (population en général : Royaume-Uni et Hong Kong; enfants : Argentine; adultes en camp militaire : Singapour). Cette analyse montre une diminution statistiquement significative de la transmission secondaire en postexposition à une personne infectée (RC = 0,09; IC à 95 % : 0.04-0.19; $p < 0,001$) lors d'un

traitement avec l'oseltamivir (tableau 2.2) [Okoli *et al.*, 2014]. Par contre, l'hétérogénéité entre les études est modérée ($I^2=61.7\%$). Les auteurs concluent qu'il y a un fort niveau d'évidence que les INA sont efficaces pour diminuer la transmission secondaire de l'influenza lorsqu'ils sont employés en prophylaxie dans les ménages, mais leurs résultats, en contexte pandémique, se limitent à l'usage de l'oseltamivir fourni en postexposition. Les auteurs indiquent que l'inclusion d'études observationnelles analysant une plus large portion de la population durant la pandémie permet de mieux cerner les éléments importants pour la prise de décision en contexte pandémique. Toutefois, certaines précautions doivent être prises dans l'interprétation des résultats obtenus à partir d'étude de la transmission secondaire dans un ménage quant à leur application au contexte de la contention d'une population durant une pandémie [Okoli *et al.*, 2014].

Tableau 2.2 — Efficacité de l'oseltamivir en prophylaxie, postexposition au virus, sur la protection individuelle en contexte de pandémie

Auteur (année)	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Durée de la prophylaxie	Résultats rapportés				
						Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	p	I ² (%)	Direction de l'effet
Efficacité de l'oseltamivir en prophylaxie en postexposition au virus sur la protection individuelle en contexte de pandémie										
Okoli, 2014	4	N.D.	Oseltamivir donné en prophylaxie (postexposition)	Aucun traitement	10 jours	RC	0,09 (0,04 à 0,19)	p<0.001	61,7	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA

N.D. : non disponible; RC : rapport de cotes; SS : statistiquement significative.

De même, Boikos et ses collaborateurs relatent que 17 articles primaires de leur sélection (incluant 3 des 4 articles utilisés par Okoli) provenant des États-Unis, du Japon, de l'Argentine, de Hong Kong, de Singapour, d'Australie, de l'Inde et des Pays-Bas évaluent l'usage des INA (oseltamivir, zanamivir ou la combinaison) en prophylaxie. Parmi ces articles, 16 montrent une réduction statistiquement significative du risque de contracter l'influenza, du taux d'infection ou du R_0 dans une population variée (population générale, adultes, enfants, femmes enceintes et camp militaire) ayant été traitée avec un INA en prophylaxie (préexposition ou postexposition) comparativement à celles qui n'ont pas été traitées [Boikos *et al.*, 2017]. Quatre études parmi les 17 sélectionnées présentent des résultats ajustés statistiquement en utilisant comme covariables l'âge, le genre, le nombre de personnes dans le ménage, la toux, la diarrhée ou la présence de comorbidité.

Dans la première étude avec des résultats ajustés, Carcione et ses collaborateurs indiquent que chez une population d'adultes et d'enfants australiens ($n = 1\,589$) exposée au patient zéro dans leur ménage en contexte de pandémie, l'usage d'oseltamivir en prophylaxie amène une réduction statistiquement significative de la transmission secondaire (RC= 0,58; IC à 95 % : 0,36 à 0,94; $p = 0,03$) [Carcione *et al.*, 2011]. Dans la seconde étude, France et ses collaborateurs rapportent que, dans une population d'adultes et d'enfants états-uniens ($n = 702$) exposée au patient zéro dans leur ménage, l'usage d'une INA (majoritairement de l'oseltamivir) en prophylaxie amène une réduction statistiquement significative de la transmission secondaire (RR= 0,32; IC à 95 % : 0,12 à 0,82) [France *et al.*, 2010]. Dans la troisième étude, Querci et ses collaborateurs étudient une population d'adultes argentins travaillant dans un centre de santé ($n = 1\,519$) et exposés au virus dans leur milieu de travail, et montrent une réduction statistiquement significative du risque de transmission secondaire lorsque de l'oseltamivir était utilisé en prophylaxie (RC = 0,08; IC à 95 % : 0,01 à 0,43) [Querci *et al.*, 2011]. Dans la quatrième,

Nishiura et Oshitani étudient une population d'adultes et d'enfants japonais (n = 4 609) exposée au patient zéro dans leur ménage et les auteurs n'observent aucun effet de l'usage d'oseltamivir ou de zanamivir en prophylaxie sur la transmission secondaire [Nishiura et Oshitani, 2011]. Boikos et ses collaborateurs concluent que les INA sont probablement efficaces lorsqu'ils sont utilisés en prophylaxie pour réduire la transmission secondaire durant une pandémie d'influenza, tout en précisant que la plupart des études utilisées ont une faible puissance statistique et possèdent un fort risque de biais. Une conclusion similaire a été obtenue dans le rapport d'examen rapide de l'ACMTS sur l'efficacité clinique de l'oseltamivir ou du zanamivir utilisé en prophylaxie contre l'influenza dans un contexte pandémique [Chao et Spry, 2017].

En résumé, la méta-analyse de Okoli montre une diminution statistiquement significative du risque de transmission secondaire du virus de l'influenza lorsque l'oseltamivir est employé en prophylaxie dans les ménages à la suite d'une exposition au virus durant une pandémie [Okoli *et al.*, 2014]. La RS de Boikos suggère que l'oseltamivir et le zanamivir sont probablement efficaces pour réduire la transmission secondaire du virus de l'influenza durant une pandémie lorsqu'ils sont employés en prophylaxie chez les membres d'un ménage comprenant un individu infecté [Boikos *et al.*, 2017]. Le rapport d'examen rapide de l'ACMTS sur l'efficacité clinique de l'oseltamivir et du zanamivir employés en prophylaxie dans un contexte pandémique indique que ces deux INA sont susceptibles d'être efficaces pour réduire la transmission secondaire [Chao et Spry, 2017]. Toutefois, les auteurs de ces différents documents mentionnent tous que les études sélectionnées sont majoritairement des études observationnelles qui possèdent de fortes hétérogénéités (p. ex. méthodologies différentes, critères de sélection disparates, comparateurs variés), qui sont souvent en deçà de la puissance statistique requise et qui possèdent de forts risques de biais les empêchant d'obtenir un niveau de confiance élevé sur leurs résultats. Les résultats des différents documents sont généralisables au contexte québécois en raison de leur provenance (la plupart proviennent d'un pays possédant un système de santé semblable) et de population comparable.

EN BREF

Prophylaxie

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

2.4.2 Admission à l'hôpital ou aux soins intensifs

Parmi les issues cliniques analysées dans les études portant sur l'efficacité des INA en contexte pandémique se trouvent l'admission à l'hôpital et l'admission aux soins intensifs, deux éléments à considérer lors de l'établissement d'une stratégie pour réagir efficacement à une pandémie de grippe [HHS, 2017; ASPC, 2015a; SGDSN, 2011]. En contexte pandémique, l'usage des INA est proposé comme moyen pour réduire le nombre de ces admissions.

2.4.2.1 Admission à l'hôpital

2.4.2.1.1 Amorce du traitement antiviral, sans considération du moment de l'apparition des symptômes

Parmi les documents sélectionnés, deux RS rapportent des résultats sur l'admission à l'hôpital [Boikos *et al.*, 2017; Venkatesan *et al.*, 2017]. Aucune étude primaire traitant de ce paramètre, parue postérieurement à la recherche documentaire effectuée par Boikos, n'a été identifiée lors de la sélection des documents. Boikos et ses collaborateurs rapportent des résultats partagés pour 4 études sélectionnées quant à l'efficacité des INA sur la réduction du nombre d'admissions à l'hôpital [Boikos *et al.*, 2017]. Trois de ces quatre études ont procédé à un ajustement statistique pour atténuer l'effet des facteurs tels que l'exposition non aléatoire aux INA, l'âge, le genre, le service de santé, la vaccination, l'usage d'autres traitements, de même que les antécédents médicaux du patient et la présence de comorbidité [Marra *et al.*, 2014; Shi *et al.*, 2014; Lera *et al.*, 2011]. De façon plus détaillée, la première de ces trois études ajustées est une étude canadienne sur une cohorte de plus de 100 000 patients incluant des adultes et des enfants, qui démontre de façon statistiquement significative (risque relatif (RR) = 0,839; IC à 95 % : 0,719 à 0,980; $p=0,0270$) une baisse du nombre d'admissions à l'hôpital lorsque les patients ont reçu des INA (oseltamivir ou zanamivir) [Marra *et al.*, 2014]. La seconde étude ajustée est une étude provenant des États-Unis sur une population d'enfants de moins de 1 an ($n = 9\,680$) durant la pandémie de 2009. Cette dernière montre une réduction — non statistiquement significative (RC = 0,79; IC à 95 % : 0,60 à 1,02; $p > 0,05$) — du nombre d'admissions à l'hôpital chez les enfants de moins de 1 an ayant reçu un INA (majoritairement de l'oseltamivir) [Shi *et al.*, 2014]. La troisième étude ajustée est une étude espagnole dans une population pédiatrique ($n = 412$), montrant également une réduction — non statistiquement significative (RC = 0,50; IC à 95 % : 0,21 à 1,21; $p > 0,05$) — du nombre d'admissions à l'hôpital avec l'usage de l'oseltamivir chez les enfants [Lera *et al.*, 2011]. La conclusion de Boikos est donc que les résultats soutiennent une tendance en faveur de l'usage des INA pour réduire le nombre d'admissions à l'hôpital; cependant, les preuves incluses dans les différentes études sont insuffisantes pour conclure avec un niveau de confiance élevé que les INA peuvent réduire le nombre d'admissions à l'hôpital en contexte pandémique [Boikos *et al.*, 2017].

Dans une méta-analyse — de qualité méthodologique moyenne — regroupant des données de 9 centres de recherche de pays différents (Argentine, Canada, France, Allemagne, Israël, Arabie saoudite, Singapour, Slovaquie, et Royaume-Uni) participants au consortium de recherche PRIDE (*Post-pandemic Review of anti-Influenza Drug Effectiveness*), Venkatesan et ses collaborateurs obtiennent une réduction statistiquement significative du nombre d'admissions à l'hôpital avec l'usage d'un INA (de l'oseltamivir dans 67,6 % des cas) (tableau 2.3) [Venkatesan *et al.*, 2017]. Ce résultat a été ajusté par l'utilisation d'un modèle qui considère le score de propension du traitement et le traitement antibiotique en communauté comme covariables. Les réductions

demeurent sensiblement similaires (tableau 2.3) lorsque les résultats sont analysés par groupes d'âge (enfants, adultes). Venkatesan et ses collaborateurs concluent que le traitement en communauté des patients atteints d'influenza A (H1N1)pdm09 réduit de façon substantielle la probabilité d'une admission à l'hôpital causée par le virus.

Tableau 2.3 — Effet du traitement avec un INA sur le nombre d'admissions à l'hôpital en contexte de pandémie, sans considérer le moment de l'amorce du traitement

Auteur (année)	Nombre de sources de données	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Durée du suivi	Résultats rapportés				
						Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	p	I ² (%)	Direction de l'effet
Pour toutes populations confondues, avec ajustements pour les traitements antibiotiques en communauté et pour le score de propension du traitement										
Venkatesan, 2017	9	3 376	Traitement avec un INA	Aucun traitement	N.D.	RC	0,24 (0,20 à 0,30)	p<0.001	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA
Pour la population adulte (≥ 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques en communauté et pour le score de propension du traitement										
Venkatesan, 2017	N.D.	1 506	Traitement avec un INA	Aucun traitement	N.D.	RC	0,26 (0,19 à 0,35)	p<0.001	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA
Pour la population pédiatrique (< 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques en communauté et pour le score de propension du traitement										
Venkatesan, 2017	N.D.	1 747	Traitement avec un INA	Aucun traitement	N.D.	RC	0,25 (0,18 à 0,34)	p<0.001	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA

N.D. : non disponible; N.A. : non applicable; RC : rapport de cote; SS : statistiquement significatif.

En résumé, la RS de Boikos révèle une tendance qui semble en faveur de l'usage des INA en communauté afin de réduire le nombre d'admissions à l'hôpital durant une pandémie d'influenza sans considération du moment de l'amorce du traitement [Boikos *et al.*, 2017]. La méta-analyse sur cas individuels de Venkatesan montre qu'une réduction statistiquement significative du nombre d'admissions à l'hôpital est obtenue avec l'usage d'un INA en communauté en contexte de pandémie sans considération du moment de l'amorce du traitement [Venkatesan *et al.*, 2017]. Cependant, les études sélectionnées par ces RS sont majoritairement des études observationnelles qui possèdent de fortes hétérogénéités (p. ex. méthodologies différentes, critères de sélection disparates, comparateurs variés), qui sont souvent en deçà de la puissance statistique requise et qui possèdent de forts risques de biais empêchant les auteurs d'obtenir un niveau de confiance élevé sur les résultats obtenus. Les résultats des différents documents sont généralisables au contexte québécois en raison de leur provenance (majoritairement des pays possédant des systèmes de santé semblables) et de population comparable.

EN BREF

Admission à l'hôpital, sans considération du moment de l'amorce de traitement

Le traitement en communauté avec un INA des patients atteints du virus de l'influenza en contexte de pandémie diminue la probabilité d'une admission à l'hôpital.

2.4.2.1.2 Amorce rapide du traitement antiviral à la suite de l'apparition des symptômes (≤ 48 h)

Parmi les documents sélectionnés, deux RS rapportent des résultats sur l'admission à l'hôpital en fonction du moment de l'amorce du traitement [Boikos *et al.*, 2017; Venkatesan *et al.*, 2017]. Aucune étude primaire traitant de ce paramètre, parue postérieurement à la recherche documentaire effectuée par Boikos, n'a été identifiée lors de la sélection des documents. Boikos et ses collaborateurs ont répertorié, dans leur RS, huit articles considérant le moment de l'apparition des symptômes en fonction de l'amorce du traitement avec un INA [Boikos *et al.*, 2017]. Ainsi, lorsque l'INA est employé rapidement après l'apparition des symptômes – soit avant l'atteinte du pic de réplication virale qui est d'environ 48 h suivant l'apparition des symptômes –, trois études montrent une réduction statistiquement significative du nombre d'admissions à l'hôpital en faveur de l'usage des INA et cinq articles obtiennent des résultats non statistiquement significatifs, parmi lesquels trois montrent tout de même une tendance favorable à l'utilisation des INA [Tran *et al.*, 2012; McLean *et al.*, 2010; Siston *et al.*, 2010]. Cependant, un seul de ces huit articles présente des résultats ajustés statistiquement en utilisant comme covariables l'âge, le genre, la provenance, le plan de santé, la vaccination, l'usage d'autres traitements et la présence de comorbidité. Dans cet article, incluant 9 680 enfants états-uniens, les auteurs montrent une réduction statistiquement significative (RC = 0,147; IC à 95 % : 0,146 à 0,150) du nombre d'admissions à l'hôpital chez les enfants de moins de 1 an ayant été traités en moins de 2 jours avec un INA (majoritairement de l'oseltamivir) [Shi *et al.*, 2014]. Ainsi, Boikos et ses collaborateurs concluent que la tendance des résultats appuie l'usage des INA pour réduire le nombre d'admissions à l'hôpital, mais que les preuves sont insuffisantes pour conclure, avec un niveau de confiance élevé, à leur efficacité sur ce paramètre clinique [Boikos *et al.*, 2017].

Venkatesan et ses collaborateurs montrent dans leur méta-analyse — regroupant des données de 9 centres de recherche de pays différents participants au consortium de recherche du PRIDE — une réduction statistiquement significative (tableau 2.4) du nombre d'admissions à l'hôpital lorsque l'INA (de l'oseltamivir dans 67,6 % des cas) est donné rapidement après l'apparition des symptômes (≤ 48 h) comparativement à un usage plus tardif (> 48 h) [Venkatesan *et al.*, 2017]. Les auteurs concluent que, dans une population avec une infection sévère au A (H1N1)pdm09 confirmée ou suspectée, le traitement en communauté avec un INA réduit de façon statistiquement significative le risque d'admissions à l'hôpital et que le traitement est plus efficace lorsqu'il est employé rapidement (≤ 48 h) après l'apparition des symptômes.

Tableau 2.4 — Effet du traitement avec un INA sur le nombre d'admission à l'hôpital en contexte de pandémie en considérant le moment de l'amorce du traitement à la suite de l'apparition des symptômes

Auteur (année)	Nombre de sources de données	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Durée du suivi	Résultats rapportés				
						Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	p	I ² (%)	Direction de l'effet
Amorce du traitement aux INA rapidement (≤ 48 h) à la suite de l'apparition des symptômes, comparé à tardivement (> 48 h), pour toutes populations confondues, avec ajustements pour les traitements antibiotiques en communauté et pour le score de propension du traitement										
Venkatesan, 2017	N.D.	473	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	N.D.	RC	0,44 (0,23 à 0,86)	P=0,016	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins

N.D. : non disponible; N.A. : non applicable; RC : rapport de cotes; SS : statistiquement significatif.

En résumé, la RS de Boikos révèle une tendance en faveur d'un usage rapide (≤ 48 h suivant l'apparition des symptômes) des INA pour réduire le nombre d'admissions à l'hôpital [Boikos *et al.*, 2017]. La méta-analyse sur cas individuels de Venkatesan montre qu'une réduction statistiquement significative du nombre d'admissions à l'hôpital est obtenue avec l'usage rapide d'un INA en communauté en contexte de pandémie. Par contre, les études sélectionnées dans la RS sont majoritairement des études observationnelles qui possèdent de fortes hétérogénéités (p. ex. méthodologies différentes, critères de sélection disparates, comparateurs variés), qui sont souvent en deçà de la puissance statistique requise et qui possèdent de forts risques de biais empêchant les auteurs d'obtenir un niveau de confiance élevé sur les résultats obtenus. Les résultats des différents documents sont généralisables au contexte québécois en raison de leur provenance (majoritairement des pays possédant des systèmes de santé semblables) et de population comparable.

EN BREF

Admission à l'hôpital, avec considération du moment de l'amorce de traitement

Le traitement de patients atteints du virus de l'influenza, en communauté, avec un INA en contexte de pandémie est plus efficace pour réduire le risque d'admission à l'hôpital lorsqu'il est employé rapidement (≤ 48 h suivant l'apparition des symptômes), comparé à tardivement (> 48 h).

2.4.2.2 Admission aux soins intensifs

2.4.2.2.1 Amorce du traitement antiviral, sans considération du moment de l'apparition des symptômes

Une seule RS parmi les documents sélectionnés rapporte des résultats sur l'admission aux soins intensifs [Boikos *et al.*, 2017]. Aucune étude primaire traitant de ce paramètre, parue postérieurement à la recherche documentaire effectuée par Boikos., n'a été identifiée lors de la sélection des documents. Dans leur RS, Boikos et ses collaborateurs ont identifié 6 études ayant analysé l'effet des INA chez les adultes et/ou enfants sur l'admission aux soins intensifs en contexte de pandémie. Deux études, parmi ces six, présentent des résultats ajustés statistiquement en utilisant comme covariables les caractéristiques des patients, l'âge, la présence de comorbidité et l'obésité [Hagerman *et al.*, 2015; Poepl *et al.*, 2011]. Dans la première étude ajustée, Hagerman et ses collaborateurs indiquent que chez une population pédiatrique suisse ($n = 326$), aucune différence n'est perçue sur l'admission aux soins intensifs à la suite de la prise d'oseltamivir ($RC = 1,025$; IC à 95 % : 0,331 à 3,178; $p > 0,05$) [Hagerman *et al.*, 2015]. Dans la seconde étude, Poepl et ses collaborateurs rapportent que, dans la population en général en Autriche ($n = 540$), l'usage de l'oseltamivir réduit le risque d'admission aux soins intensifs et que ce résultat est statistiquement significatif ($RC = 0,325$; IC à 95 % : 0,14 à 0,74; $p = 0,008$) [Poepl *et al.*, 2011]. Boikos et ses collaborateurs concluent, en considérant les résultats ajustés et non ajustés, qu'une légère association positive appuie l'usage des INA pour réduire le nombre d'admissions aux soins intensifs [Boikos *et al.*, 2017]. Toutefois, lorsqu'uniquement les études ajustées sont considérées, les preuves sont insuffisantes pour conclure à une efficacité des INA sur ce paramètre clinique.

EN BREF

Admission aux soins intensifs, sans considération du moment de l'amorce de traitement

Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité d'un traitement avec un INA, sans considération du moment de l'amorce du traitement sur l'admission aux soins intensifs en contexte de pandémie

2.4.2.2.1 Amorce rapide du traitement antiviral à la suite de l'apparition des symptômes (≤ 48 h)

Une seule RS parmi les documents sélectionnés rapporte des résultats sur l'admission aux soins intensifs en considérant le moment de l'apparition des symptômes en fonction de l'amorce du traitement avec un INA [Boikos *et al.*, 2017]. Aucune étude primaire traitant de ce paramètre, parue postérieurement à la recherche documentaire effectuée par Boikos, n'a été identifiée lors de la sélection des documents. Dans cette RS, Boikos et ses collaborateurs ont sélectionné huit études traitant de ce paramètre pour des populations particulières, soit des femmes enceintes [Varner *et al.*, 2011; Dubar *et al.*, 2010; Siston *et al.*, 2010; Yates *et al.*, 2010], des adultes ou enfants ayant subi une transplantation [Reid *et al.*, 2013; Gavalda *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2010], et des enfants admis par un pédiatre [Zheng *et al.*, 2011]. Parmi ces études, la moitié présente des résultats ajustés statistiquement en utilisant comme covariables l'âge, le diabète, les globulines anti-lymphocytaires, le tabagisme, la présence de comorbidité ou l'obésité [Varner *et al.*, 2011; Dubar *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2010; Yates *et al.*, 2010]. Dans la première étude avec ajustement, Kumar et ses collaborateurs présentent les résultats d'une étude multicentrique effectuée en Amérique du Nord sur des adultes et des enfants ayant subi une transplantation d'organe ($n = 214$) qui ont contracté l'influenza durant la pandémie de 2009. Les auteurs rapportent que la prise d'INA — majoritairement de l'oseltamivir — rapidement (≤ 48 h suivant l'apparition des symptômes) est associée à une réduction statistiquement significative du nombre d'admissions aux soins intensifs (RC = 0,33; IC à 95 % : 0,14 à 0,81; $p = 0,015$)⁸ comparativement à une prise d'INA tardive (> 48 h) [Kumar *et al.*, 2010]. La seconde étude a été effectuée aux États-Unis sur une population de femmes enceintes ($n = 356$). Les auteurs rapportent une réduction statistiquement significative (RC = 0,36; IC à 95 % : 0,16 à 0,77; $p = 0,009$) du nombre d'admissions aux soins intensifs lorsque les patientes ont reçu un INA — majoritairement de l'oseltamivir (une patiente a reçu de l'oseltamivir et du peramivir) — rapidement, comparativement à un usage tardif [Varner *et al.*, 2011]. La troisième étude proposant des résultats ajustés a été réalisée au Royaume-Uni, également sur une population de femmes enceintes ($n = 90$). Dans cette étude, Yates et ses collaborateurs ont observé que l'usage rapide d'INA — majoritairement du zanamivir — chez les femmes enceintes diminuait de manière statistiquement significative le nombre d'admissions aux soins intensifs (RC = 0,16; IC à 95 % : 0,08 à 0,34; $p < 0,001$) [Yates *et al.*, 2010]. Finalement, la quatrième étude a été réalisée en France, encore une fois sur une population de femmes enceintes ($n = 315$). Les auteurs rapportent que la prise d'oseltamivir rapidement suivant l'apparition des symptômes est associée à une réduction statistiquement significative du nombre d'admissions aux soins intensifs (RC = 0,21; IC à 95 % : 0,08 à 0,53; $p = 0,001$)⁹ comparativement à une prise d'INA tardive [Dubar *et al.*, 2010]. Globalement, Boikos et ses collaborateurs concluent que la tendance des résultats appuie l'usage des INA en moins de 48 h après l'apparition de symptômes pour

⁸ Valeurs inversées pour une harmonisation des résultats. Valeurs originales de l'article : RC = 3,03; IC à 95 % : 1,24 à 7,39; $p = 0,015$.

⁹ Valeurs inversées pour une harmonisation des résultats. Valeurs originales de l'article : RC = 4,78; IC à 95 % : 1,89 à 12,09; $p = 0,001$.

réduire le nombre d'admissions aux soins intensifs, mais que les preuves sont insuffisantes pour conclure avec un niveau de confiance élevé pour l'ensemble des populations.

En résumé, la RS de Boikos révèle une tendance en faveur d'un usage rapide (≤ 48 h suivant l'apparition des symptômes) des INA pour réduire le nombre d'admissions aux soins intensifs [Boikos *et al.*, 2017] pour les femmes enceintes et pour une population adulte ou pédiatrique ayant subi une transplantation. Par contre, les études sélectionnées sont majoritairement des études observationnelles qui possèdent de fortes hétérogénéités (p. ex. méthodologies différentes, critères de sélection disparates, comparateurs variés), qui sont souvent en deçà de la puissance statistique requise et qui possèdent de forts risques de biais empêchant les auteurs d'obtenir un niveau de confiance élevé sur les résultats obtenus. Les résultats sont difficilement généralisables à la population québécoise en général en raison des populations particulières étudiées; toutefois, ils pourraient être applicables aux femmes enceintes et aux individus ayant subi une transplantation puisque les études proviennent de pays possédant des systèmes de santé comparables.

EN BREF

Admission aux soins intensifs, avec considération du moment de l'amorce de traitement

Aucune conclusion ne peut être apportée sur l'efficacité d'un traitement rapide (≤ 48 h suivant l'apparition des symptômes) avec un INA sur l'admission aux soins intensifs pour la population en général en contexte de pandémie, mais une tendance favorable à la prise d'INA pour réduire l'admission aux soins intensifs chez les femmes enceintes ou chez les individus ayant subi une transplantation est observée.

2.4.3 Mortalité à l'hôpital

Lors d'une pandémie d'influenza, le risque de mortalité peut être élevé et constituer un lourd fardeau social et économique. Dans la plupart des plans de préparation en vue d'une pandémie d'influenza, il est indiqué que deux mesures sont importantes pour réduire la mortalité en contexte pandémique, soit l'usage de médicaments antiviraux ou — lorsqu'elle est disponible — la vaccination [HHS, 2017; ASPC, 2015a; SGDSN, 2011]. Dans cet état des connaissances, seuls les traitements antiviraux avec des INA ont été considérés. Puisqu'il est difficile de distinguer dans les différentes études la mortalité reliée au virus de l'influenza de la mortalité due à toute autre cause lors d'une infection, seule la mortalité en général liée à une infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie a été considérée.

2.4.3.1 Amorce du traitement antiviral, sans considération du moment de l'apparition des symptômes

Parmi les documents sélectionnés, quatre RS et une méta-analyse de cas individuels rapportent des résultats sur la mortalité en contexte pandémique [Boikos *et al.*, 2017; Heneghan *et al.*, 2016; Muthuri *et al.*, 2014b; Muthuri *et al.*, 2014a; Hsu *et al.*, 2012]. Aucune étude primaire traitant de ce paramètre, parue postérieurement à la recherche documentaire effectuée dans la RS de Boikos, n'a été identifiée lors de la sélection des documents. Tout d'abord, l'usage d'INA pour réduire la mortalité des patients atteints de la grippe en contexte de pandémie, sans considération du moment de l'amorce du traitement, a été étudié en 2012 par Hsu et ses collaborateurs. Ces derniers ont effectué, à l'intérieur de leur RS de qualité méthodologique

moyenne, une méta-analyse sur un sous-groupe de données issues de 4 études se concentrant sur le virus A (H1N1)pdm09 pour une population hospitalisée variée (adultes, adultes sous ventilation aux soins intensifs, femmes enceintes ou population en général) [Hsu *et al.*, 2012]. Le résultat obtenu, à partir de 1 047 participants, ne montre aucun effet statistiquement significatif de l'usage d'oseltamivir sur le risque de mortalité (RC = 0,93; IC à 95 % : 0,47 à 1,84; p=0,84).

En 2013, Muthuri et ses collaborateurs publiaient une RS sur l'impact du traitement de la grippe avec un INA (oseltamivir, zanamivir ou peramivir) durant la pandémie de 2009, dans laquelle la mortalité était un des éléments considérés [Muthuri *et al.*, 2013]. Subséquemment, une mise à jour de cette RS a été demandée par le département de la santé du Royaume-Uni [Muthuri *et al.*, 2014a] et est disponible sur leur site Web. Dans cette RS de bonne qualité méthodologique mise à jour, Muthuri et ses collaborateurs utilisent un lot de 30 études, dont deux en commun avec celles utilisées dans l'analyse de sous-groupe en contexte de pandémie effectuée par Hsu et ses collaborateurs [2012]. En utilisant les résultats de 22 études, les auteurs montrent une diminution non statistiquement significative (tableau 2.5) du risque de mortalité lorsque les patients sont traités avec un INA (oseltamivir, zanamivir ou peramivir). Les auteurs indiquent également que le résultat demeure similaire, peu importe que les analyses soient faites uniquement avec des études possédant des résultats ajustés statistiquement ou avec des études n'utilisant que des cas confirmés de A (H1N1)pdm09 ou lorsqu'une analyse de sous-groupe en fonction des enfants ou des adultes est faite.

Tableau 2.5 — Efficacité des INA sur la mortalité à l'hôpital en contexte de pandémie sans considération du moment de l'amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse de Muthuri *et al.*, 2014a

Auteur (année)	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Durée du suivi	Résultats rapportés				
						Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	P	I ² (%)	Direction de l'effet
Toutes populations confondues										
Muthuri, 2014a	22	N.D.	Traitement avec un INA	Aucun traitement	N.D.	RC	0,74 (0,53 à 1,03)	N.D.	52,8	Différence NSS avec une direction favorisant l'usage de l'INA

N.D. : non disponible; RC : rapport de cotes; NSS : non statistiquement significatif.

Muthuri et ses collaborateurs mentionnent qu'une forte hétérogénéité était présente parmi les études sélectionnées et que même des analyses de sous-groupes ou de stratification par qualité méthodologique n'ont pas permis de l'expliquer. De plus, la plupart des études incluses (19 sur 22) ne présentaient pas de résultats ajustés. Une limite majeure, selon les auteurs, a été leur incapacité à faire un ajustement pour le score de propension du traitement, car en absence de distribution aléatoire des patients à un traitement, un des biais inhérents aux études observationnelles est amené par la probabilité de recevoir un traitement.

Le même groupe de recherche, grâce au consortium de recherche PRIDE, a compilé des données sur plus de 29 000 patients hospitalisés ayant été infectés par le virus pandémique A (H1N1)pdm09 (diagnostiqués cliniquement ou confirmés en laboratoire). Ces données provenaient de 78 centres hospitaliers situés en Amérique, en Afrique, en Europe, en Asie du Sud-Est, dans le Pacifique occidental et en Méditerranée orientale. Ensuite, une méta-analyse de cas individuels, jugée de qualité méthodologique moyenne, a été effectuée sur ces données afin de déterminer l'efficacité d'un traitement avec un INA (oseltamivir, zanamivir ou peramivir) sur le risque de mortalité en contexte pandémique [Muthuri *et al.*, 2014b].

Lorsque les données sont ajustées par l'utilisation d'un modèle considérant le score de propension du traitement et le traitement avec des antibiotiques ou des corticostéroïdes systémiques comme covariables, une diminution statistiquement significative du risque de mortalité est obtenue en faveur de l'usage des INA (tableau 2.6). Lorsque seule la population de 16 ans et plus est considérée, les auteurs ont observé une réduction statistiquement significative plus élevée du risque de mortalité en faveur de l'usage des INA; toutefois, pour la population de moins de 16 ans, la réduction devient non statistiquement significative (tableau 2.6). Finalement, lorsque Muthuri et ses collaborateurs analysent la mortalité des patients admis aux soins intensifs, une diminution statistiquement significative du risque de mortalité est observée chez les adultes alors qu'une réduction non statistiquement significative est observée chez les enfants [Muthuri *et al.*, 2014b].

Les auteurs concluent que le traitement avec des INA chez les adultes hospitalisés ou aux soins intensifs pour une infection par A (H1N1)pdm09, à n'importe quel moment après l'apparition des symptômes, est associé à une réduction du risque de mortalité. Ils précisent également qu'aucune association statistiquement significative entre la réduction de la mortalité et le traitement avec des INA n'a été obtenue dans la population pédiatrique. Les auteurs proposent quelques explications à cette absence de significativité statistique, telles que la présence d'une faible puissance statistique pour la population pédiatrique, la possibilité qu'en raison d'une charge virale plus élevée chez les enfants par rapport aux adultes, l'efficacité de l'INA soit réduite puisqu'il serait prescrit à un dosage suboptimal, ou la présence d'une infection bactérienne secondaire. Une des forces relatées par les auteurs est le grand nombre de patients provenant de diverses régions du globe; bien que l'Afrique et l'Asie du Sud-Est fussent faiblement représentées. Une des limites évidentes, selon les auteurs, est qu'ils ont été incapables de faire un ajustement statistique pour le niveau de sévérité de l'infection, en raison de l'hétérogénéité des outils de mesures utilisés dans les différents centres hospitaliers ayant fourni de l'information. Les auteurs précisent également que 10 % des patients n'avaient pas d'information quant à leur exposition aux INA, et ont été retirés des analyses [Muthuri *et al.*, 2014b].

Tableau 2.6 — Efficacité des INA sur la mortalité à l'hôpital en contexte de pandémie sans considération du moment de l'amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse de cas individuels de Muthuri *et al.*, 2014b

Auteur (année)	Nombre de sources de données	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Durée du suivi	Résultats rapportés				
						Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	P	I² (%)	Direction de l'effet
Toutes populations confondues, avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes et pour le score de propension du traitement										
Muthuri, 2014b	78	29 234	Traitement avec un INA	Aucun traitement	30 jours	RC	0,81 (0,70 à 0,93)	0,0024	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA
Population adulte (≥ 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes et pour le score de propension du traitement										
Muthuri, 2014b	N.D.	19 816	Traitement avec un INA	Aucun traitement	30 jours	RC	0,75 (0,64 à 0,87)	0,0002	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA
Population pédiatrique (< 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes et pour le score de propension du traitement										
Muthuri, 2014b	N.D.	9 218	Traitement avec un INA	Aucun traitement	30 jours	RC	0,82 (0,58 à 1,17)	0,28	N.A.	Différence NSS avec une direction favorisant l'usage de l'INA
Patients adultes (≥ 16 ans) admis aux soins intensifs, avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes et pour le score de propension du traitement										
Muthuri, 2014b	N.D.	5 103	Traitement avec un INA	Aucun traitement	30 jours	RC	0,72 (0,56 à 0,94)	0,0155	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA
Population pédiatrique (< 16 ans) admise aux soins intensifs, avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes et pour le score de propension du traitement										
Muthuri, 2014b	N.D.	1 725	Traitement avec un INA	Aucun traitement	30 jours	RC	0,70 (0,42 à 1,16)	0,17	N.A.	Différence NSS avec une direction favorisant l'usage de l'INA
Toutes populations confondues : Régression de Cox, dépendante du temps et ajustée pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes et pour le score de propension du traitement										
Leonardi-Bee, 2014	78	27 541	Traitement avec un INA	Aucun traitement	30 jours	RR _{HR}	0,53 (0,48 à 0,59)	N.D.	N.D.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA

N.D. : non disponible; N.A. : non applicable; RC : rapport de cotes; SS : statistiquement significatif; NSS : non statistiquement significatif; RR_{HR} : rapport de risque (« hazard ratio »).

Heneghan et ses collaborateurs ont publié, en 2016, une RS de bonne qualité méthodologique ayant pour objectif d'évaluer l'effet de l'oseltamivir sur la mortalité des patients dont l'infection par le virus pandémique A (H1N1)pdm09 avait été confirmée en laboratoire [Heneghan *et al.*, 2016]. En employant les résultats issus de 30 études — dont 15 communes avec la RS de Muthuri [2014a] —, les auteurs obtiennent une faible réduction non statistiquement significative du risque de mortalité suite à l'usage de l'oseltamivir (tableau 2.7). Heneghan et ses collaborateurs ont pu obtenir des données individuelles de patients (n = 3 071) pour quatre des études sélectionnées et ont fait une méta-analyse sur ces données. Lorsqu'une régression logistique est appliquée, le rapport de cotes obtenu n'indique aucun effet statistiquement significatif (tableau 2.7) quant à l'usage de l'oseltamivir sur le risque de mortalité. De même, lorsqu'un modèle de régression de Cox est utilisé en considérant le traitement comme une variable dépendante du temps et en incluant les facteurs confusionnels potentiels (comorbidité, âge, temps entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation) le rapport de risque (RR_{HR}) montre cette fois une augmentation (10 %) non statistiquement significative du risque de mortalité (tableau 2.7). Les auteurs concluent que leur RS n'a pas cumulé suffisamment de preuves pour associer le traitement avec de l'oseltamivir à un risque réduit de mortalité [Heneghan *et al.*,

2016]. Les auteurs mentionnent qu’une des limites importantes pour la méta-analyse de cas individuels est qu’ils n’ont obtenu des données individuelles que pour 4 études, ce qui en limite la puissance statistique [Heneghan *et al.*, 2016]. Également, plus de 30 % des données étaient manquantes quant aux informations sur la mortalité ou la sortie de l’hôpital et 10 % sur le moment de traitement.

Tableau 2.7 — Efficacité des INA sur la mortalité à l’hôpital en contexte de pandémie sans considération du moment de l’amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse de Heneghan *et al.*, 2016

Auteur (année)	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Durée du suivi	Résultats rapportés				
						Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	p	I ² (%)	Direction de l'effet
Toutes populations confondues										
Heneghan, 2016	30	11 013	Traitement avec Osetamivir	Aucun traitement	N.D.	RC	0,90 (0,67 à 1,20)	N.D.	44,2	Différence NSS
Toutes populations confondues – Méta-analyse de cas individuels										
► Régression logistique										
Heneghan, 2016	Cas individuels (4 sources)	3 071	Traitement avec Osetamivir	Aucun traitement	N.D.	RC	0,93 (0,65 à 1,33)	0,71	N.D.	Différence NSS
► Régression de Cox, dépendante du temps et ajustée pour des covariables (comorbidité, âge, temps entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation)										
Heneghan, 2016	Cas individuels (4 sources)	3 071	Traitement avec Osetamivir	Aucun traitement	N.D.	RR _{HR}	1,10 (0,74 à 1,63)	0,64	N.D.	Différence NSS

N.D. : non disponible; RC : rapport de cotes; NSS : non statistiquement significatif; RR_{HR} : rapport de risque (« hazard ratio »).

Pour se comparer au résultat de Heneghan, le consortium de recherche du PRIDE a calculé un RR_{HR} à partir de leurs données de cas individuels qui ont été ajustées statistiquement avec, comme covariables, le score de propension du traitement et le traitement avec des antibiotiques ou des corticostéroïdes systémiques en utilisant un modèle de régression de Cox dépendant du temps de type *shared-frailty* [Leonardi-Bee *et al.*, 2014]. Ainsi, Leonardi-Bee et ses collaborateurs obtiennent une valeur statistiquement significative en faveur de l’usage des INA avec une diminution de 47 % du risque de mortalité (tableau 2.6).

Dans la RS de Boikos, 22 articles traitant de la mortalité sans considération du moment de l’amorce du traitement avec un INA (oseltamivir, zanamivir ou peramivir) ont été sélectionnés. Parmi ces articles, huit sont communs avec ceux de la RS de Muthuri [2014a] et sept avec ceux de la RS de Heneghan [2016]. De plus, quatre articles possèdent une date de parution postérieure à la recherche bibliographique des RS de Muthuri et Heneghan [Canadell *et al.*, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015; Lenzi *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013] et cinq traitent de souches nouvelles/variantes qui n’ont pas été considérées dans ces deux RS [Oner *et al.*, 2012; Shinde *et al.*, 2011; Adisasmito *et al.*, 2010; Hien *et al.*, 2009; Liem *et al.*, 2009].

Six articles parmi les 22 sélectionnés par Boikos présentent des résultats ajustés statistiquement en utilisant comme covariables soit l’âge, le genre, le tabagisme, le niveau d’éducation, l’origine, l’obésité, la présence de comorbidité, la présence de rhinorrhée, l’usage d’un autre traitement ou la mesure de données biochimiques (p. ex. ALT, neutrophile, leucocytes). Précisons que trois des six articles traitent de souches nouvelles/variantes [Oner *et al.*, 2012; Hien *et al.*, 2009; Liem *et al.*, 2009] et que les trois autres traitent de la souche A (H1H1)pdm09 [Chowell *et al.*, 2012; Lenzi *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2012]. Dans la première étude avec ajustement sur les trois traitants du virus A (H1H1)pdm09, Chowell et ses collaborateurs étudient une population

d'adultes et d'enfants mexicains ($n = 2\,944$) et montrent une réduction statistiquement significative du risque de mortalité ($RC = 0,64$; IC à 95 % : 0,43 à 0,93) lorsqu'un traitement avec un INA (oseltamivir ou zanamivir) est employé [Chowell *et al.*, 2012]. Dans la seconde étude, Lenzi et ses collaborateurs étudient une population d'adultes et d'enfants brésiliens ($n = 1\,917$) et montrent une réduction statistiquement significative du risque de mortalité ($RC = 0,031$; IC à 95 % : 0,015 à 0,065) lorsqu'un traitement avec de l'oseltamivir est utilisé [Lenzi *et al.*, 2012]. Dans la troisième étude, Yang et ses collaborateurs étudient une population d'adultes et d'enfants chinois atteints de pneumonie causée par le virus ($n = 1\,461$) et montrent une réduction statistiquement significative du risque de mortalité lorsqu'un traitement avec de l'oseltamivir est employé [Yang *et al.*, 2012]. Les trois articles sélectionnés traitant d'une nouvelle souche/variante et présentant des résultats ajustés statistiquement analysent tous la souche H5N1 de l'influenza. Dans la première étude, Liem et ses collaborateurs étudient une population d'adultes et d'enfants vietnamiens ($n = 67$) et montrent une réduction statistiquement significative du risque de mortalité ($RC = 0,24$; IC à 95 % : 0,065 à 0,916; $p = 0,048$) lorsqu'un traitement avec de l'oseltamivir est employé [Liem *et al.*, 2009]. Dans la seconde étude, Hien et ses collaborateurs étudient également une population d'adultes et d'enfants vietnamiens ($n = 29$) et montrent des réductions non statistiquement significatives en faveur de l'usage de l'oseltamivir pour chacune des analyses univariées effectuées [Hien *et al.*, 2009]. Dans la troisième étude, Oner et ses collaborateurs étudient une population d'enfants avec rhinorrhée provenant de 13 pays majoritairement d'Asie ($n = 193$) et montrent par une analyse univariée une réduction non statistiquement significative du risque de mortalité ($RC = 0,38$; IC à 95 % : 0,03 à 5,55; $p = 0,48$) lorsqu'un traitement avec de l'oseltamivir est employé [Oner *et al.*, 2012]. Boikos et ses collaborateurs concluent donc qu'en considérant les articles possédant des données ajustées, que l'usage des INA, peu importe le moment de l'amorce du traitement à la suite de l'apparition des symptômes, est probablement efficace pour réduire la mortalité en cas d'infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie [Boikos *et al.*, 2017].

En résumé, dans la RS de Hsu, une méta-analyse sur un sous-groupe d'études portant sur des patients atteints du virus A (H1N1)pdm09 montre que la prise d'oseltamivir, sans considération du moment de l'amorce du traitement, n'affecte pas le risque de mortalité à l'hôpital [Hsu *et al.*, 2012]. La méta-analyse incluse dans la RS de Muthuri obtient une diminution non statistiquement significative du risque de mortalité lorsque les patients sont traités avec un INA (oseltamivir, zanamivir ou peramivir) [Muthuri *et al.*, 2014a]. La méta-analyse sur cas individuels réalisée par Muthuri indique, quant à elle, une diminution statistiquement significative de la mortalité lors de la prise d'un INA (oseltamivir, zanamivir ou peramivir) [Muthuri *et al.*, 2014b]. Précisons que la réduction demeure statistiquement significative et augmente lorsque seuls les adultes sont considérés, alors qu'elle devient non statistiquement significative chez les enfants. Dans la RS de Heneghan et ses collaborateurs, la méta-analyse ne montre aucun effet statistiquement significatif sur le risque de mortalité lors de l'usage d'oseltamivir [Heneghan *et al.*, 2016]. Cependant, leur méta-analyse sur cas individuels ($n = 3\,071$) montre — en utilisant une régression de Cox avec le traitement comme une variable dépendante du temps et incluant des facteurs confusionnels potentiels — une augmentation (10 %) non statistiquement significative du risque de mortalité. Le groupe de Muthuri a effectué une analyse avec une régression de Cox dépendant du temps de type shared-frailty sur leurs cas individuels ($n = 27\,541$) ajustés statistiquement et obtient une valeur statistiquement significative en faveur de l'usage des INA avec une diminution de 47 % du risque de mortalité [Leonardi-Bee *et al.*, 2014]. Finalement, à partir de leur RS, Boikos et ses collaborateurs concluent que l'usage des INA, peu importe le

moment de l'amorce du traitement à la suite de l'apparition des symptômes, est probablement efficace pour réduire la mortalité en cas d'infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie. Les études sélectionnées dans les différentes RS sont majoritairement des études observationnelles qui possèdent de fortes hétérogénéités (p. ex. méthodologies différentes, critères de sélection disparates, comparateurs variés), qui sont souvent en deçà de la puissance statistique requise et qui possèdent de forts risques de biais de sélection, de risques concurrents ou de publication ainsi que plusieurs facteurs confondants. Pour ces raisons, un regard critique doit être posé sur les conclusions obtenues. Les résultats des différents documents sont généralisables au contexte québécois en raison de leur provenance (majoritairement des pays possédant des systèmes de santé semblables) et de population comparable.

EN BREF

Mortalité à l'hôpital, sans considération du moment de l'amorce de traitement

Le traitement avec un INA des patients atteints du virus de l'influenza en contexte de pandémie semble diminuer le risque de mortalité à l'hôpital pour les adultes et tend vers une diminution du risque pour les enfants.

2.4.3.2 Amorce rapide du traitement antiviral à la suite de l'apparition des symptômes (≤ 48 h)

L'usage d'INA pour réduire la mortalité des patients atteints de la grippe en considérant le moment de l'initiation du traitement a été considéré dans 4 RS et dans deux études de cohortes rétrospectives dont la date de parution est postérieure aux RS sélectionnés [Boikos *et al.*, 2017; Heneghan *et al.*, 2016; Wolkewitz et Schumacher, 2016; Huang *et al.*, 2015; Muthuri *et al.*, 2014b; Muthuri *et al.*, 2014a].

Tout d'abord dans la première RS, Muthuri et ses collaborateurs ont sélectionné 31 articles pour évaluer l'impact du traitement rapide (≤ 48 h après l'apparition des symptômes) avec un INA (oseltamivir, zanamivir ou peramivir), comparé à un traitement tardif (> 48 h) ou à l'absence de traitement dans une population hospitalisée variée (adultes, enfants, femmes enceintes, patients admis aux soins intensifs) [Muthuri *et al.*, 2014a]. En utilisant les résultats de 26 études, les auteurs montrent une diminution statistiquement significative (tableau 2.8) du risque de mortalité en faveur de l'usage des INA pour réduire la mortalité à l'hôpital, toutes populations confondues, lorsque le traitement est amorcé rapidement (≤ 48 h) comparativement à tardivement (> 48 h) [Muthuri *et al.*, 2014a]. Les différences demeurent également statistiquement significatives en faveur de l'usage rapide des INA lorsque des analyses de sous-groupe en fonction de la population (adulte ou enfant) ou des patients admis aux soins intensifs sont faites (tableau 2.8).

Tableau 2.8 — Efficacité des INA sur la mortalité en contexte de pandémie en considérant le moment de l’amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse de Muthuri *et al.*, 2014a

Auteur (année)	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Durée du suivi	Résultats rapportés				
						Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	P	I² (%)	Direction de l'effet
Amorce rapide du traitement aux INA (≤ 48h suivant l'apparition des symptômes) comparé à tardivement (> 48 h)										
Toutes populations confondues										
Muthuri, 2014a	26	N.D.	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	N.D.	RC	0,38 (0,27 à 0,52)	N.D.	49,8	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Population adulte										
Muthuri, 2014a	10	N.D.	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	N.D.	RC	0,41 (0,28 à 0,59)	N.D.	0	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Population pédiatrique										
Muthuri, 2014a	6	N.D.	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	N.D.	RC	0,41 (0,24 à 0,72)	N.D.	0	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Patients admis aux soins intensifs										
Muthuri, 2014a	11	N.D.	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	N.D.	RC	0,33 (0,20 à 0,53)	N.D.	60,2	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Amorce rapide du traitement aux INA (≤ 48h suivant l'apparition des symptômes) comparativement à aucun traitement										
Toutes populations confondues										
Muthuri, 2014a	9	N.D.	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Aucun traitement	N.D.	RC	0,35 (0,18 à 0,71)	N.D.	76,5	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Population adulte										
Muthuri, 2014a	5	N.D.	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Aucun traitement	N.D.	RC	0,22 (0,07 – 0,66)	N.D.	72,6	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Population pédiatrique										
Muthuri, 2014a	3	N.D.	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Aucun traitement	N.D.	RC	0,25 (0,06 – 1,09)	N.D.	0	Différence NSS avec une direction favorisant l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Patients admis aux soins intensifs										
Muthuri, 2014a	4	N.D.	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Aucun traitement	N.D.	RC	0,23 (0,07 à 0,76)	N.D.	91,6	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins

N.D. : non disponible; RC : rapport de cotes; SS : statistiquement significatif; NSS : non statistiquement significatif.

En utilisant les résultats de 9 études, les auteurs montrent une réduction statistiquement significative (tableau 2.8) du risque de mortalité à l'hôpital en faveur de l'usage des INA dans tous types de population confondus, lorsque le traitement est amorcé rapidement (≤ 48 h), comparativement à l'absence de traitement. Les différences demeurent également statistiquement significatives en faveur de l'usage rapide des INA lorsque des analyses de sous-groupe selon la population adulte ou l'admission aux soins intensifs sont faites (tableau 2.8), alors que la différence devient non statistiquement significative dans la population pédiatrique, bien qu'une tendance en faveur de l'usage rapide des INA soit observable.

Les auteurs concluent que leur méta-analyse suggère une diminution statistiquement significative du risque de mortalité chez les patients hospitalisés qui sont traités rapidement avec une INA, comparativement à un traitement plus tardif [Muthuri *et al.*, 2014a]. De même, une réduction statistiquement significative du risque de mortalité est observée lorsque les patients sont traités rapidement avec un INA, comparativement à l'absence de traitement.

Ensuite, dans la méta-analyse portant sur des cas individuels de Muthuri, l'efficacité d'un traitement rapide avec un INA (oseltamivir, zanamivir ou peramivir) comparé à un traitement tardif ou à aucun traitement, sur le risque de mortalité de patients hospitalisés atteints du virus pandémique A (H1N1)pdm09 (diagnostiqué cliniquement ou confirmé en laboratoire) a été analysée [Muthuri *et al.*, 2014b]. De plus, une comparaison de l'efficacité d'un traitement tardif à l'absence de traitement a été faite. Lorsque les données brutes sont ajustées par l'utilisation d'un modèle considérant le score de propension du traitement et le traitement avec des antibiotiques ou des corticostéroïdes systémiques comme covariables, une diminution statistiquement significative du risque de mortalité est obtenue en faveur d'un usage rapide des INA, comparativement à un usage tardif ou à l'absence de traitement (tableau 2.9).

Tableau 2.9 — Efficacité des INA sur la mortalité en contexte de pandémie en considérant le moment de l'amorce du traitement – Résultats de la méta-analyse sur cas individuels de Muthuri *et al.*, 2014b

Auteur (année)	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants	Intervention	Comparateur	Durée du suivi	Résultats rapportés				
						Unité de la méta-analyse	Effet (IC à 95 %)	p	I ² (%)	Direction de l'effet
Amorce rapide du traitement aux INA (≤ 48 h suivant l'apparition des symptômes) comparativement à tardivement (> 48 h)										
Toutes populations confondues, avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	Étude de cas individuels (63 sources)	13 254	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	30 jours	RC	0,48 (0,41 à 0,56)	< 0,0001	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Population adulte (≥ 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	N.D.	9 270	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	30 jours	RC	0,45 (0,38 à 0,54)	< 0,0001	N.A.	Différence statistiquement SS de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Population pédiatrique (< 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	N.D.	3 899	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	30 jours	RC	0,67 (0,44 à 1,03)	0,07	N.A.	Différence NSS avec une direction favorisant l'usage de l'INA

Amorce rapide du traitement aux INA (≤ 48 h suivant l'apparition des symptômes) comparativement à aucun traitement										
Toutes populations confondues, avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	N.D.	16 425	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Aucun traitement	30 jours	RC	0,50 (0,37 à 0,67)	< 0,0001	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Population adulte (≥ 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	N.D.	10 607	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Aucun traitement	30 jours	RC	0,38 (0,27 à 0,54)	< 0,0001	N.A.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA en 48 h ou moins
Population pédiatrique (< 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	N.D.	5 696	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Aucun traitement	30 jours	RC	0,85 (0,47 à 1,53)	0,59	N.A.	Différence NSS
Amorce tardive du traitement aux INA (> 48 h suivant l'apparition des symptômes) comparativement à aucun traitement										
Toutes populations confondues, avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	N.D.	17 670	Traitement avec un INA (> 48 h)	Aucun traitement	30 jours	RC	1,20 (0,93 à 1,54)	0,15	N.A.	Différence NSS
Population adulte (≥ 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	N.D.	12 269	Traitement avec un INA (> 48 h)	Aucun traitement	30 jours	RC	1,01 (0,76 à 1,33)	0,96	N.A.	Différence NSS
Population pédiatrique (< 16 ans), avec ajustements pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension										
Muthuri, 2014b	N.D.	5 282	Traitement avec un INA (> 48 h)	Aucun traitement	30 jours	RC	1,29 (0,75 à 2,21)	0,36	N.A.	Différence NSS
Augmentation du rapport de risque pour chaque jour de délai de traitement - Régression de Cox, dépendante du temps et ajustée pour les traitements antibiotiques et corticostéroïdes, et pour le score de propension du traitement uniquement sur les cas traités										
Muthuri, 2014b	N.D.	12 284	Traitement avec un INA (≤ 48 h)	Traitement avec un INA (> 48 h)	30 jours	RR _{HR}	1,23 (1,18 à 1,28)	< 0,0001	N.D.	Différence SS en faveur de l'usage de l'INA rapidement

N.D. : non disponible; N.A. : non applicable; RC : rapport de cotes; SS : statistiquement significatif; NSS : non statistiquement significatif; RR_{HR} : rapport de risque (« hazard ratio »).

Lorsque seule la population adulte (≥ 16 ans) est considérée, les valeurs ajustées montrent encore une fois une diminution statistiquement significative en faveur d'un usage rapide des INA, comparativement à un usage tardif ou à l'absence de traitement (tableau 2.9). Cependant, pour la population pédiatrique (< 16 ans) une réduction non statistiquement significative est observée lors d'un usage rapide des INA comparativement à un usage tardif ou à l'absence de traitement (tableau 2.9). Lorsque l'usage tardif d'un INA est comparé à l'absence de traitement à l'aide des données ajustées, aucune différence n'est observée entre ces deux comparateurs. Ces résultats suggèrent une absence d'efficacité des INA sur le risque de mortalité lorsqu'ils sont employés tardivement (tableau 2.9), et cela peu importe la population observée, sauf pour des patients adultes admis aux soins intensifs pour qui une diminution statistiquement significative du risque de mortalité a été observée (RC=0,65; IC à 95 % : 0,46 à 0,93; p= 0,0183) [Muthuri *et al.*, 2014b].

Lorsqu'un modèle de régression de Cox est utilisé, en considérant le traitement avec une INA comme une variable dépendante du temps à partir des données de cas individuels traités qui ont été ajustées statistiquement avec le score de propension du traitement et le traitement avec des antibiotiques ou des corticostéroïdes systémiques comme covariables, Muthuri et ses collaborateurs montrent une augmentation statistiquement significative de 23 % du risque de mortalité avec chaque jour de délai supérieur à 2 jours, et cela jusqu'à 5 jours de traitement (tableau 2.9) [Muthuri *et al.*, 2014b].

Les auteurs concluent que le traitement rapide (≤ 48 h suivant l'apparition des symptômes) avec des INA chez les adultes hospitalisés pour une infection par A (H1N1)pdm09 est associé avec une réduction statistiquement significative du risque de mortalité. De même, les auteurs indiquent qu'aucune association de protection quant au risque de mortalité ne peut être faite lorsque le traitement est fait tardivement (> 48 h) après l'apparition des symptômes; la seule exception serait le traitement tardif des adultes admis aux soins intensifs qui semble bénéfique pour réduire le risque de mortalité. Finalement, aucune association statistiquement significative entre la mortalité et le traitement rapide avec des INA n'a été obtenue dans la population pédiatrique.

Par la suite, dans la RS de Heneghan et ses collaborateurs, lorsque ces derniers utilisent des données individuelles de patients obtenues de 4 études et emploient un modèle de régression de Cox qui considère le traitement comme une variable dépendante du temps et qui inclut des facteurs confusionnels potentiels (comorbidité, âge, temps entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation), ils obtiennent un RR_{HR} montrant une diminution non statistiquement significative du risque de mortalité d'environ 8 % lors de l'usage rapide d'un INA comparé à l'absence de traitement ($RR_{HR} = 0,92$; IC à 95 % : 0,54 à 1,57; $p = 0,76$) [Heneghan *et al.*, 2016]. Les auteurs mentionnent qu'une des limites importantes pour leur méta-analyse de cas individuels est qu'ils n'ont obtenu des données individuelles que pour 4 études, limitant leur puissance statistique. Également, plus de 30 % des données étaient manquantes quant aux informations sur la mortalité ou la sortie de l'hôpital et 10 % sur le moment de traitement.

Dans la dernière RS, Boikos et ses collaborateurs indiquent avoir sélectionné 37 articles traitant de la mortalité en considérant le moment de l'amorce du traitement. Parmi ces articles, 11 sont en commun avec la RS de Muthuri [2014a] et un avec la RS de Heneghan [2016]; de plus, la date de parution de six articles est postérieure à la recherche bibliographique des RS précédentes [Canadell *et al.*, 2015; Nermin *et al.*, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015; Ergönül *et al.*, 2014; Kuszniarz *et al.*, 2013; Reid *et al.*, 2013]. Précisons également que parmi les 37 articles, cinq traitent de souches nouvelles ou variantes [Chan *et al.*, 2012; Oner *et al.*, 2012; Shinde *et al.*, 2011; Adisasmito *et al.*, 2010; Kandeel *et al.*, 2010], sujet qui n'était pas considéré dans les RS de Muthuri et Heneghan.

Sept articles parmi les 37 sélectionnés par Boikos présentent des résultats ajustés statistiquement en utilisant comme covariables soit l'âge, le genre, le tabagisme, le niveau d'éducation, l'origine, l'adhésion aux recommandations, l'obésité, la présence de comorbidité ou d'infections nosocomiales, la présence de rhinorrhée, l'usage d'autre traitement ou la mesure de données biochimiques (p. ex. albumine, protéine C-réactive). Précisons qu'un des sept articles traite de souches nouvelles ou variantes [Oner *et al.*, 2012] et que les six autres traitent de la souche A (H1H1)pdm09 [Canadell *et al.*, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015; Ergönül *et al.*, 2014; Kaya *et al.*, 2012; Lenzi *et al.*, 2012; Viasus *et al.*, 2011]. Dans la première étude avec ajustement sur les six traitants du virus A (H1H1)pdm09, Kaya et ses collaborateurs étudient une population d'adultes et d'enfant turques ($n = 50$) et montrent de façon statistiquement significative que chaque délai d'un jour dans l'amorce d'un traitement avec de l'oseltamivir mène à une

augmentation du risque de mortalité (RC = 5,31; IC à 95 % : 1,19 à 23,64) [Kaya *et al.*, 2012]. Dans la seconde étude, Viasus et ses collaborateurs étudient une population d'adultes espagnols (n = 538) et montrent une diminution statistiquement significative du risque de mortalité (RC = 0,23; IC à 95 % : 0,07 à 0,80)¹⁰ lorsqu'un traitement avec de l'oseltamivir est amorcé en moins de 24 h après l'apparition des symptômes [Viasus *et al.*, 2011]. Dans la troisième étude, Lenzi et ses collaborateurs indiquent que pour une population d'adultes et d'enfants brésiliens (n = 1 917) un délai d'un jour dans l'amorce d'un traitement avec de l'oseltamivir mène à une augmentation statistiquement significative du risque de mortalité (RC = 1,323; IC à 95 % : 1,241 à 1,409) [Lenzi *et al.*, 2012]. Dans la quatrième étude, Ergönül et ses collaborateurs étudient une population d'adultes (≥ 14 ans) turques (n = 241) et montrent une réduction statistiquement significative du risque de mortalité (RC = 0,17; IC à 95 % : 0,03 à 0,77; p = 0,022) lorsqu'un traitement avec un INA (majoritairement de l'oseltamivir) est utilisé rapidement [Ergönül *et al.*, 2014]. Dans la cinquième étude, Ribeiro et ses collaborateurs étudient une population d'adultes et d'enfants brésiliens (n = 494) et montrent une réduction statistiquement significative du risque de mortalité (RC = 0,17; IC à 95 % : 0,08 à 0,37) lorsque un traitement avec de l'oseltamivir est utilisé rapidement et cette réduction est plus élevée lorsque seuls les adultes sont considérés (RC = 0,12; IC à 95 % : 0,04 à 0,34) [Ribeiro *et al.*, 2015]. Finalement, dans le sixième article, Canadell et ses collaborateurs indiquent à l'aide d'un modèle de régression de Cox que dans une population d'adultes espagnols admis aux soins intensifs (n = 661) un traitement rapide avec un INA est associé à une augmentation statistiquement significative de la survie (RR_{HR} = 0,56; IC à 95 % : 0,32 à 0,97; p = 0,03) [Canadell *et al.*, 2015]. Dans l'article traitant d'une souche nouvelle/variante, Oner et ses collaborateurs étudient une population d'enfants avec rhinorrhée atteints du virus H5N1 et provenant de 13 pays, majoritairement d'Asie (n = 193). Les auteurs montrent de façon statistiquement significative que chaque jour de délai dans l'amorce d'un traitement avec de l'oseltamivir mène à une augmentation du risque de mortalité (RC = 1,75; IC à 95 % : 1,17 à 2,61; p = 0,01) [Oner *et al.*, 2012]. Boikos et ses collaborateurs concluent, en se basant sur les résultats des études sélectionnées, que l'usage d'un INA en 48 h ou moins après l'apparition des symptômes de la grippe est bénéfique et réduit les risques de mortalité en cas d'infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie [Boikos *et al.*, 2017].

Une seule étude primaire postérieure à l'article de Boikos a été identifiée par la revue de la littérature. Cette étude, jugée de faible qualité méthodologique, a été effectuée à Taïwan sur une population d'adultes hospitalisés avec une infection confirmée à A (H1N1)pdm09 (n = 1 882) et compare le traitement tardif au traitement rapide avec de l'oseltamivir [Huang *et al.*, 2015]. Les auteurs ont observé, grâce à une analyse multivariée (covariables utilisées : âge, genre, vaccination, présence de comorbidité majeure), une réduction statistiquement significative du risque de mortalité lorsque le traitement est amorcé rapidement (RC = 0,36; p < 0,001)¹¹.

Dans une étude de cohorte rétrospective récente de bonne qualité méthodologique, Wolkewitz et Schumacher font une réanalyse de données observationnelles sur l'effet de l'usage des INA sur la mortalité en contexte pandémique en tentant de réduire au maximum les risques de biais [Wolkewitz et Schumacher, 2016]. Trois types de biais sont le plus souvent présents dans des études observationnelles ou dans la collecte de données de survie. Le premier est un biais dépendant du temps, qui apparaît lorsque le traitement est considéré comme fixé dans le temps au lieu de dépendant du temps. Le second biais est lié au risque concurrent, c'est-à-dire à un

¹⁰ Valeurs inversées pour une harmonisation des résultats. Valeurs originales de l'article : RC = 4,29; IC à 95 % : 1,25 à 14,63.

¹¹ L'IC à 95 % n'est pas fourni par les auteurs.

risque qu'un événement empêche l'observation de l'événement d'intérêt. Dans le cas actuel, le risque concurrent est souvent lié au fait que les études sur la mortalité à l'hôpital utilisent comme comparateur la mortalité des gens ayant reçu leur congé de l'hôpital, alors qu'habituellement la survie s'améliore chez ces patients. Finalement, le troisième biais en est un de durée; il est souvent lié au temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital et il apparaît lorsque les études considèrent faire l'observation du patient dès le début de la maladie.

Wolkewitz et Schumacher ont donc utilisé les données issues du *FLU-CIN study group*, qui correspondent aux données britanniques ($n = 1\,391$) utilisées par Muthuri et ses collaborateurs dans leur méta-analyse de cas individuels [Muthuri *et al.*, 2014b]. En appliquant les corrections pour tous les biais de survie (dépendant du temps, risque concurrent et durée), ils montrent que le risque quotidien de mourir à l'hôpital est semblable pour les patients traités ou non avec un INA ($RR_{HR} = 1,03$; IC à 95 % : 0,64 à 1,66) [Wolkewitz et Schumacher, 2016]. Ils rapportent cependant que les patients traités aux INA demeurent moins longtemps à l'hôpital que ceux non traités ($RR_{HR} = 1,89$; IC à 95 % : 1,65 à 2,16). Les auteurs précisent également qu'ils obtiennent une diminution non statistiquement significative du risque de mortalité d'environ 71 % ($RR_{HR} = 0,29$; IC à 95 % : 0,08 à 1,09) en faveur de l'usage des INA pour réduire la mortalité chez les patients présentant un risque élevé de décès ($CURB \geq 3$). Finalement, les auteurs mentionnent qu'avec leur analyse, le moment du traitement après l'apparition des symptômes n'influence pas le risque de décès quotidien à l'hôpital; un RR_{HR} de 0,96 (IC à 95 % : 0,55 à 1,67) est obtenu pour un traitement rapide (≤ 48 h), alors qu'un RR_{HR} de 1,16 (IC à 95 % : 0,59 à 2,29) est obtenu pour un traitement tardif (> 48 h). Les auteurs concluent donc que le traitement avec un INA, peu importe le moment, n'est pas associé à une diminution statistiquement significative du risque de mortalité à l'hôpital, mais semble toutefois réduire de façon statistiquement significative la durée de l'hospitalisation [Wolkewitz et Schumacher, 2016]. Un résultat similaire, sur la durée de l'hospitalisation, a été obtenu par Leonardi-Bee sur une plus large banque de données individuelles (y compris celles utilisées par Wolkewitz et Schumacher) ajustées statistiquement avec comme covariables le score de propension du traitement et le traitement avec des antibiotiques ou des corticostéroïdes systémiques. Ainsi, les patients traités avec un INA obtiennent leur congé de l'hôpital plus rapidement ($RR_{HR} = 1,09$; IC à 95 % : 1,05 à 1,13) [Leonardi-Bee *et al.*, 2014]. Une des limites importantes de l'étude de Wolkewitz et Schumacher est que la taille de l'échantillon de données individuelles est relativement modeste (p. ex. uniquement 80 patients sont morts à l'hôpital) [Wolkewitz et Schumacher, 2016].

En résumé, la méta-analyse de Muthuri montre une diminution statistiquement significative en faveur de l'usage des INA pour réduire la mortalité à l'hôpital chez toutes les populations confondues, lorsque le traitement est amorcé rapidement (≤ 48 h), comparativement à tardivement (> 48 h) ou à l'absence de traitement [Muthuri *et al.*, 2014a]. La méta-analyse sur cas individuels réalisée par Muthuri indique une diminution statistiquement significative du risque de mortalité en faveur d'un usage rapide des INA, comparativement à un usage tardif ou à l'absence de traitement [Muthuri *et al.*, 2014b]. La réduction demeure statistiquement significative lorsque seuls les adultes sont considérés, alors qu'une baisse non statistiquement significative est observée chez les enfants. Lorsque l'usage tardif d'un INA est comparé à l'absence de traitement, aucune différence n'est observée entre ces deux comparateurs, ce qui suggère une absence d'efficacité des INA sur le risque de mortalité, lorsqu'ils sont employés tardivement (sauf pour les adultes admis aux soins intensifs, chez qui une diminution statistiquement significative du risque de mortalité a été observée) [Muthuri *et al.*, 2014b]. Dans la RS de Heneghan, une méta-analyse sur cas individuels montre une diminution non

statistiquement significative du risque de mortalité en cas d'usage rapide d'un INA, comparé à l'absence de traitement [Heneghan *et al.*, 2016]. Finalement, à partir de leur RS, Boikos et ses collaborateurs concluent que l'usage d'un INA en 48 h ou moins après l'apparition des symptômes de la grippe est bénéfique et réduit les risques de mortalité en cas d'infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie [Boikos *et al.*, 2017]. Les études sélectionnées dans les différentes RS sont majoritairement des études observationnelles qui possèdent de fortes hétérogénéités (p. ex. méthodologies différentes, critères de sélection disparates, comparateurs variés), qui sont souvent en deçà de la puissance statistique requise et qui présentent de forts risques de biais de sélection, de risques concurrents ou de publication ainsi que plusieurs facteurs confondants. Ces risques de biais ont été analysés par le groupe de Wolkewitz et Schumacher en appliquant des corrections pour tous les biais de survie (dépendant du temps, risque concurrent et durée). Les auteurs concluent que le traitement avec un INA, peu importe le moment, n'est pas associé à une diminution statistiquement significative du risque de mortalité à l'hôpital [Wolkewitz et Schumacher, 2016]. Pour ces raisons, un regard critique doit être posé sur les conclusions obtenues. Les résultats des différents documents sont généralisables au contexte québécois, en raison de leur provenance (majoritairement des pays possédant des systèmes de santé semblables) et de population comparable.

EN BREF

Mortalité à l'hôpital, avec considération du moment de l'amorce de traitement

Le traitement rapide avec un INA (≤ 48 h après l'apparition des symptômes de la grippe) réduit le risque de mortalité en cas d'infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie chez les adultes et semble diminuer le risque chez les enfants.

2.4.4 Résultats cliniques majeurs

Seule la RS de Muthuri analyse les données de l'effet des INA sur les résultats cliniques majeurs (*severe outcomes*) dus à une infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie [Muthuri *et al.*, 2014a]. Cette mesure — résultats cliniques majeurs — est une combinaison de l'admission aux soins intensifs et de la mortalité à l'hôpital. En combinant les données de 29 études, les auteurs indiquent que l'usage d'INA conduit à une augmentation statistiquement significative de l'apparition de résultats cliniques majeurs (RC = 1,82; IC à 95 % : 1,19-2,78; n = 29 études). Toutefois, lorsque les INA sont employés rapidement (≤ 48 h après l'apparition des symptômes), comparativement à une amorce plus tardive (> 48 h) une diminution statistiquement significative du nombre de résultats cliniques majeurs est obtenue en faveur de l'usage rapide des INA (RC = 0,47; IC à 95 % : 0,35 à 0,63; n = 29 études). Lorsque des INA sont reçus avant l'admission à l'hôpital, comparativement à un usage postérieur à l'admission, une réduction statistiquement significative du nombre de résultats cliniques majeurs est observée (RC = 0,51; IC à 95 % : 0,29 à 0,89; n = 3 études). Aucune différence n'est cependant obtenue, entre l'usage rapide des INA et l'absence de traitement, sur le nombre de résultats cliniques majeurs (RC = 1,03; IC à 95 % : 0,57 à 1,85; n = 14 études). Par contre, une forte hétérogénéité est présente pour toutes ces valeurs de RR_{HR} . Les auteurs concluent qu'une réduction des résultats cliniques majeurs est possible si les INA sont employés rapidement ou, dans une certaine mesure, s'ils sont pris avant l'admission à l'hôpital [Muthuri *et al.*, 2014a].

EN BREF

Résultats cliniques majeurs

L'usage d'un INA semble réduire le nombre des résultats cliniques majeurs s'il est employé rapidement (≤ 48 h après l'apparition des symptômes de la grippe) ou s'il est pris avant l'admission à l'hôpital.

3 COUVERTURE ET EFFICIENCE D'UNE RÉSERVE D'ANTIVIRAUX – MODÈLES THÉORIQUES

Afin de réagir promptement à une pandémie d'influenza, il est généralement proposé de constituer une réserve de produits essentiels (p. ex. vaccin, médicament antiviral, masque). Cela permet de réduire la propagation du virus, de restreindre le nombre d'hospitalisations et de décès, d'atténuer les perturbations sociales et de préserver les infrastructures essentielles [HHS, 2017; ASPC, 2015a; SGDSN, 2011]. Différents modèles mathématiques ou économiques, comprenant plusieurs scénarios de pandémie, ont été publiés afin de guider les décideurs sur le pourcentage de la population à couvrir pour minimiser les conséquences d'un tel événement et sur l'efficacité d'une réserve d'antiviraux.

3.1 Description des publications sélectionnées

Pour être incluses, les études devaient soit calculer la taille de la réserve d'antiviraux dans un contexte où aucune mesure d'isolement n'est entreprise, soit évaluer l'efficacité d'une réserve. Six études de qualité acceptable (annexe E, tableau E-3) ont été retenues, dont quatre présentant un modèle mathématique [Dover *et al.*, 2016; O'Hagan *et al.*, 2015; McVernon et McCaw, 2013a; Greer et Schanzer, 2013], une présentant un modèle mathématique et un sous-modèle économique [Carrasco *et al.*, 2011] et une présentant uniquement un modèle pharmacoéconomique [Watson *et al.*, 2015].

3.2 Couverture optimale d'une réserve d'antiviraux

Lors de la constitution d'une réserve d'antiviraux, le pourcentage de personnes à couvrir en prévention d'une pandémie de grippe est un sujet d'intérêt pour les décideurs. L'objectif de cette section est d'identifier le niveau de couverture optimale, rapportée dans la littérature scientifique, pour traiter les personnes infectées diagnostiquées et minimiser les conséquences graves associées à un tel événement.

3.2.1 Études canadiennes

Deux études, parmi les six retenues, sont d'origine canadienne. La première, de Dover et ses collaborateurs, a pour objectif d'évaluer notamment la demande canadienne d'antiviraux pour traiter les patients infectés par l'influenza dans un contexte de pandémie [Dover *et al.*, 2016]. La demande d'antiviraux a été estimée en considérant la transmissibilité (probabilité d'être exposé considérant le contact avec une personne infectée) et la gravité (effet sur les consultations médicales, les hospitalisations et les décès) associées au virus A (H1N1)pdm09. Un scénario, le plus pessimiste, basé sur la transmissibilité et la gravité associées à la pandémie de 1918, est également présenté. Par ailleurs, la durée du traitement antiviral n'est pas précisée. Elle est généralement de 5 jours, selon deux articles scientifiques [Aoki *et al.*, 2012; Fiore *et al.*, 2011]. Pour les différents scénarios associés au virus A (H1N1)pdm09, les résultats ont été rapportés en considérant les éléments suivants : l'absence ou la présence de vaccin ou de traitements antiviraux, le traitement des patients à faible ou à haut risque, ainsi que le délai avant l'accessibilité au traitement antiviral ou à un vaccin.

Cette étude :

- repose sur un modèle déterministe compartimental¹² qui comprend 12 états de santé : susceptible, non immunisé, vacciné, vacciné (échec), exposé, infecté qui requiert des consultations médicales (avec ou sans traitement antiviral), infecté qui ne requiert pas de consultation médicale, hospitalisé, décédé et guéri (ceux avec une immunité). Les réinfections sont exclues de la modélisation. La probabilité de consulter, d'être hospitalisé ou de décéder dépend de la gravité de la maladie et des comorbidités des patients. Selon les auteurs, une personne à haut risque est celle présentant un diagnostic d'asthme, de diabète, d'atteinte rénale, d'hypertension, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'insuffisance cardiaque;
- est effectuée sur un horizon temporel d'une vague de grippe, sans que la durée ne soit explicitement présentée;
- s'appuie sur des données de surveillance du ministère de la Santé de l'Alberta pour le virus A (H1N1)pdm09, d'articles scientifiques, ainsi que sur des hypothèses pour documenter les différents paramètres;
- considère, dans quelques scénarios, qu'un vaccin efficace sera disponible immédiatement ou au pic de la pandémie.

Selon les auteurs, la demande maximale d'antiviraux, estimée pour un scénario équivalent à la pandémie du virus A (H1N1)pdm09, atteindrait 3,2 % de la réserve actuelle canadienne en l'absence de vaccin et de délai dans la distribution des antiviraux [Dover *et al.*, 2016]. En considérant que la réserve canadienne couvre environ 17,5 % de la population, la demande maximale en proportion de la population serait de 0,6 %. Dans ce scénario, les personnes infectées à faible ou à haut risque reçoivent un antiviral. Pour le scénario correspondant à la pandémie de 1918, la demande maximale d'antiviraux a été évaluée à 20,3 % de la population en l'absence de vaccin et si les personnes infectées à faible ou à haut risque avaient reçu un antiviral. Selon cette étude, les variables qui influencent le plus la demande d'antiviraux sont la transmissibilité, la gravité de la grippe, la distribution immédiate des antiviraux et le traitement des cas à faible risque avec un antiviral.

La seconde étude a aussi pour objectif d'évaluer la demande canadienne d'antiviraux pour traiter les patients infectés par l'influenza dans un contexte de pandémie [Greer et Schanzer, 2013]. Plusieurs scénarios ont été effectués en considérant différents taux de transmissions, taux d'immunité, moments d'éclosion, délais d'accessibilité au vaccin, types de campagne de vaccination, niveaux d'efficacité du vaccin ainsi que l'allocation parfaite ou non optimale des antiviraux. Veuillez noter que l'usage non optimal correspond au traitement de toutes les personnes avec des SAG. Lorsque seuls les cas de grippe diagnostiqués reçoivent un antiviral, il s'agit d'une parfaite allocation des stocks d'antiviraux. Cela s'applique également aux études qui seront décrites ultérieurement dans cette section.

Cette étude :

- repose sur un modèle déterministe compartimental qui comprend 4 états de santé : susceptible, exposé au virus, infecté et guéri. L'état où les patients sont infectieux est divisé en 3 sous-états : asymptomatique, symptomatique traité et symptomatique non traité. Notons qu'un état propre aux femmes enceintes est également incorporé. Les réinfections sont exclues de la modélisation;

¹² Modélisation mathématique basée sur la division de la population d'hôtes en un petit nombre de compartiments, chacun contenant les individus qui sont identifiés selon leur statut vis-à-vis de la maladie.

- est effectuée sur un horizon temporel d'un an suivant l'émergence de la souche de la grippe pandémique;
- s'appuie sur des données d'articles scientifiques et d'opinions d'experts pour documenter les différents paramètres du modèle;
- considère qu'un vaccin efficace sera disponible de 3 à 6 mois après le début de l'éclosion de la grippe.

Il ressort de cet article que la demande d'antiviraux est incertaine et dépend grandement du moment de l'émergence de la souche (automne-hiver, printemps), du délai d'accessibilité à un vaccin efficace et du traitement des personnes avec des SAG [Greer et Schanzer, 2013]. À titre d'information, une éclosion en automne donnerait peu de temps pour concevoir un vaccin avant l'arrivée de la période où la transmission est plus propice. En revanche, une éclosion qui débute en mai, dont la transmission diminue durant l'été, donnerait plus de temps pour préparer un vaccin et ainsi, minimiserait les conséquences néfastes. Les constats suivants sont également présentés :

- Advenant une parfaite allocation des stocks d'antiviraux, jusqu'à 40 % de la population pourrait nécessiter un traitement antiviral.
- Si le virus émerge en automne-hiver et que l'allocation des stocks est parfaite, la réserve actuelle de 17,5 % de la population pourrait être insuffisante dans plusieurs scénarios, alors que les conclusions seraient différentes si l'émergence survenait au printemps.
- Advenant qu'un vaccin soit développé en 3 mois, la réserve actuelle serait suffisante, peu importe le niveau de transmissibilité. Toutefois, si le délai de disponibilité du vaccin est supérieur à 3 mois et que le taux de reproduction de base est élevé ($R_0 \geq 1,6$), la réserve actuelle pourrait être insuffisante.
- Accroître la couverture de la vaccination dans les 5 mois suivant l'émergence du virus a un impact réducteur sur la demande d'antiviraux.
- Le traitement de patients présentant des SAG a un impact important sur la demande d'antiviraux, en proportion de la population, qui peut varier de 65 % à 144 %, alors que la demande varierait de 0,1 % à 40 % dans un contexte de parfaite allocation des ressources.

Les deux études canadiennes s'appuient sur des données de différentes sources dont la qualité n'est pas rapportée par les auteurs, ce qui constitue une limite. Ces études reposent tout de même sur des modèles couramment employés en infectiologie [Giesecke, 2002; Anderson et May, 1991] et représentent bien le processus biologique de la grippe. D'ailleurs, ces modèles ont déjà été utilisés par le passé [Tuite *et al.*, 2010; 2009]. Par ailleurs, quelques variables qui ont de l'influence sur la demande d'antiviraux n'ont pas été considérées dans le modèle de Dover et ses collaborateurs, dont l'usage des antiviraux chez les patients présentant des SAG, le moment de l'éclosion de grippe (automne-hiver, printemps) et l'immunité initiale. Les résultats de l'étude de Greer et Schanzer ne sont pas stratifiés selon le risque de la population traitée, comme cela est fait dans l'étude de Dover [Dover *et al.*, 2016; Greer et Schanzer, 2013]. Des différences dans la valeur de quelques paramètres ont également été remarquées. Par exemple, la proportion de patients traités dans l'étude de Greer et Schanzer est plus importante (30 % à 42 %) que celle rapportée par Dover (< 3,21 %) (voir l'annexe F détaillant le calcul). Ces éléments ont pour effet que la demande d'antiviraux dans l'étude de Greer et Schanzer est beaucoup plus élevée que celle estimée par Dover. Ces études présentent un bon nombre de scénarios ou d'analyses de sensibilité déterministes où la valeur des variables est modifiée afin de mesurer l'effet de ces changements sur la demande d'antiviraux, ce qui est fidèle aux bonnes pratiques. Toutefois, aucune analyse de sensibilité probabiliste n'a été effectuée et certaines valeurs n'ont pas été

variées, notamment l'efficacité du vaccin, la durée de la période de latence et celle de la période où le patient est infectieux.

Les résultats de ces études sont généralisables au contexte québécois, puisqu'elles reposent sur des données canadiennes. Dans la discussion, l'étude de Greer et Schanzer n'a pas mis en parallèle ses résultats à ceux d'autres études afin d'évaluer leur comparabilité. La publication de Dover montre que, pour des scénarios semblables, la demande estimée est souvent plus basse ou équivalente à celle prédite dans d'autres modèles [Greer et Schanzer, 2013; Gani *et al.*, 2005]. Cela peut s'expliquer notamment par le fait que la densité de la population à l'étude est plus importante dans la publication de Gani et ses collaborateurs [2005]. De plus, comparativement à l'étude de Greer et Schanzer, Dover et ses collaborateurs considèrent que les cas symptomatiques seront traités dans des proportions moindres et que les personnes avec des SAG ne seront pas traitées.

En somme, selon Dover, la réserve actuelle d'antiviraux qui couvre environ 17,5 % de la population canadienne ne serait pas suffisante lorsqu'aucun vaccin n'est disponible, que les cas à faible ou à haut risque sont traités et lorsque le taux de transmission et la gravité de la grippe sont semblables à ceux de la pandémie de 1918. Toutefois, elle serait suffisante pour les autres scénarios. D'après Greer et Schanzer, la réserve canadienne actuelle serait insuffisante lorsque le vaccin est développé 3 mois après le début de l'éclosion et que le facteur de reproduction de base est élevé ($R_0 \geq 1,6$) ou dans quelques scénarios où l'éclosion survient en automne-hiver. De plus, l'allocation d'antiviraux à des patients ayant des SAG compromettrait la réserve. Notons que les résultats de ces deux études sont différents, notamment du fait que la proportion de patients traités avec des antiviraux est beaucoup plus élevée dans l'étude de Greer et Schanzer.

EN BREF

Études canadiennes

Sur la base de Dover et ses collaborateurs, la demande maximale d'antiviraux en proportion de la population serait de 0,6 % pour un scénario équivalent à la pandémie de 2009. Cependant, la demande maximale d'antiviraux pourrait atteindre 20,3 % de la population, selon un scénario plus pessimiste. Selon l'étude de Greer et Schanzer, advenant une parfaite allocation des stocks d'antiviraux, jusqu'à 40 % de la population pourrait nécessiter un traitement antiviral. Lorsqu'une mauvaise allocation est constatée, une couverture allant de 65 % à 144 % de la population pourrait être nécessaire.

L'étude de McVernon et McCaw a pour objectif d'évaluer la performance de différentes interventions pour contrer une pandémie d'influenza dans un contexte australien [McVernon et McCaw, 2013a]. Les auteurs ont donc considéré comme intervention : le traitement des cas hospitalisés, le traitement des cas hospitalisés et des cas en communauté ainsi que le traitement des cas hospitalisés et des cas en communauté, combiné à l'usage de prophylaxie pour les proches d'une personne infectée. De plus, la prophylaxie pour des travailleurs de la santé ou pour des travailleurs fournissant des services essentiels représente d'autres interventions incluses dans l'analyse. L'effet de ces interventions a été mesuré sur le taux d'attaque clinique, le taux d'incidence maximal, la probabilité que la réserve soit épuisée et sur le nombre restant de doses d'antiviraux dans la réserve. Précisons que seul l'effet sur la probabilité que la réserve soit épuisée est rapporté dans cette section. Pour chacune des

interventions, différents scénarios, qui reposent sur trois niveaux de transmissibilité et de gravité, sont présentés en fonction de la taille de la réserve et de la capacité à distribuer les antiviraux.

Cette étude, dont l'horizon temporel n'est pas spécifié :

- repose sur un modèle déterministe compartimental qui comprend 4 états de santé : susceptible, exposé au virus, infecté et guéri. Les réinfections sont exclues de la modélisation;
- s'appuie sur des données d'articles scientifiques et d'hypothèses pour documenter les différents paramètres considérés dans la modélisation;
- considère qu'un vaccin efficace sera disponible à la semaine 18 après le début de l'éclosion de la grippe.

Pour les différentes interventions considérées, voici les principaux constats, rapportés par les auteurs, à propos de leur impact sur la taille de la réserve d'antiviraux :

- Traitement des cas hospitalisés : De façon générale, cette intervention a peu d'impact sur la taille de la réserve. Toutefois, lorsque la transmissibilité (R_0 de 1,40 à 1,7) est élevée et que la gravité est modérée (proportion de patients hospitalisés de 1 % à 10 %), une réserve inférieure à 20 % de la population serait probablement entièrement consommée. Pour une réserve qui couvre 30 % de la population ou plus, il resterait un nombre significatif de doses d'antiviraux à la fin de la pandémie.
- Traitement des cas hospitalisés et de cas en communauté : Globalement, cette intervention a un impact marginal sur la taille de la réserve. Toutefois, lorsque la transmissibilité (R_0 de 1,40 à 1,7) et la gravité (proportion de patients hospitalisés de 10 % à 100 %) sont élevées, une grande capacité de distribution des antiviraux aux personnes infectées pourrait mettre en péril une réserve qui couvre moins de 20 % de la population.
- Traitement des cas hospitalisés et de cas en communauté combiné à l'usage de prophylaxie pour les proches d'une personne infectée : Cette intervention pourrait épuiser une petite réserve d'antiviraux (5 %) si la transmission est faible (R_0 de 1,05 à 1,2) et si la gravité varie de faible à élevée (proportion de patients hospitalisés de 0,1 % à 100 %). Si la transmission est importante (R_0 de 1,40 à 1,7) et que la gravité varie de modérée à élevée (proportion de patients hospitalisés de 1 % à 100 %), une réserve qui couvre 20 % ou moins de la population pourrait être épuisée, en considérant la présence d'une grande capacité de distribution des antiviraux aux personnes infectées.
- Prophylaxie des travailleurs de la santé : En ajout au traitement de tous les cas, cette intervention pourrait épuiser la réserve lorsque la couverture correspond à 30 % ou moins de la population et que la transmissibilité (R_0 de 1,40 à 1,7) et la gravité (proportion de patients hospitalisés de 10 % à 100 %) sont élevées.
- Prophylaxie des travailleurs fournissant des services essentiels : Cette intervention a un impact important sur la réserve d'antiviraux. L'ajout de cette intervention au traitement de tous les cas, à la prophylaxie des proches des personnes infectées et à la prophylaxie des travailleurs de la santé, nécessiterait une couverture de la réserve de 100 % de la population.

- La réserve australienne actuelle, qui couvre 40 % de la population, est suffisante pour mettre sur pied une stratégie agressive dans la communauté (prophylaxie des travailleurs de la santé et des proches, combinée au traitement des cas hospitalisés et en communauté). Toutefois, cela nécessite un bon système de distribution des traitements d'antiviraux. Une réduction de la couverture à 30 % ou moins pourrait compromettre cette dernière stratégie.

Cette étude s'appuie sur des données de différentes sources dont la qualité n'a pas été évaluée, ce qui constitue une limite. Elle repose sur un modèle couramment employé en infectiologie [Giesecke, 2002; Anderson et May, 1991] et ressemble beaucoup à celui de Greer et Schanzer [2013]. Toutefois, quelques variables qui ont de l'influence sur la demande d'antiviraux n'ont pas été considérées, dont l'usage des antiviraux chez les patients ayant des SAG, le moment de l'éclosion de grippe (printemps ou automne-hiver) et l'immunité initiale.

Plusieurs scénarios, dans lesquels le niveau de transmission et de gravité de la maladie varie, ont été employés pour chacune des interventions évaluées. De plus, des analyses de sensibilité probabilistes ont été effectuées, ce qui est fidèle aux bonnes pratiques pour évaluer l'incertitude entourant les résultats. Les intervalles de valeurs sont, pour la plupart, bien référencés. Seules les valeurs des paramètres associés à la vaccination sont demeurées constantes, notamment l'efficacité du vaccin.

Notons que cette étude n'a pas été révisée par un comité externe ni publié dans une revue révisée par les pairs. Des résultats contre-intuitifs sont dénotés par les auteurs, ce qui entache la confiance envers cette étude. À titre d'exemple, pour le traitement des cas hospitalisés, une réserve couvrant 20 % ou moins de la population pourrait être épuisée lorsque la transmission est élevée et la gravité modérée, alors qu'elle ne le serait pas dans une situation où la transmission et la gravité sont élevées. Dans la discussion, aucune comparaison avec des publications antérieures n'a été effectuée en ce qui a trait aux résultats sur la taille de la réserve. À titre informatif, l'auteur principal de cet article a participé à la réalisation d'un autre article [Moss *et al.*, 2016] qui repose sur un modèle mathématique semblable.

Les résultats de cette étude australienne semblent généralisables au contexte canadien, puisque les systèmes de santé se ressemblent, que la densité de ces populations s'apparente et qu'il s'agit de pays industrialisé aux conditions sanitaires comparables.

En somme, selon le modèle de McVernon et McCaw, une réserve d'antiviraux qui couvre moins de 30 % de la population pourrait être épuisée lorsque la transmission est élevée (R_0 de 1,40 à 1,7) et lorsque la gravité varie de modérée à élevée (proportion de patients hospitalisés de 1 % à 100 %), peu importe l'intervention choisie [McVernon et McCaw, 2013a]. Toutefois, une incertitude réside sur les résultats de cette étude, en raison de l'obtention de certains résultats contre-intuitifs.

EN BREF

Étude australienne

Une réserve d'antiviraux qui couvre moins de 30 % de la population pourrait être épuisée lorsque la transmission est élevée et lorsque la gravité varie de modérée à élevée, peu importe l'intervention choisie.

3.2.2 Étude états-unienne

L'étude d'O'Hagan et ses collaborateurs a pour objectif d'évaluer la demande d'antiviraux pour traiter les patients infectés par l'influenza dans un contexte de pandémie de grippe aux États-Unis ainsi que le nombre d'hospitalisations et de décès évités [O'Hagan *et al.*, 2015]. Seuls les résultats sur la demande d'antiviraux sont présentés dans cette section. Notons que les auteurs ont évalué 16 scénarios en tenant compte de deux valeurs possibles pour chacune des variables suivantes : taux d'attaque clinique (20 % ou 30 %), gravité de la maladie (haute ou basse), taux de traitement¹³ (haut ou bas) et efficacité des antiviraux sur le risque d'hospitalisation et de décès (haut ou bas).

Cette étude dont l'horizon temporel n'est pas spécifié :

- repose sur un modèle statique¹⁴ regroupant plusieurs équations afin de quantifier les éléments suivants : la demande d'antiviraux ainsi que le nombre d'hospitalisations et de décès évités;
- s'appuie sur des données d'articles scientifiques pour documenter les différents paramètres du modèle;
- quantifie l'offre d'antiviraux afin de la comparer à la demande estimée pour chacun des scénarios;
- ne considère pas l'effet de la vaccination sur la demande d'antiviraux.

Selon le scénario considéré, 3 % à 20 % de la population pourrait avoir recours aux antiviraux dans un contexte de pandémie, ce qui correspond respectivement à une demande allant de 9 millions de traitements (toutes les variables étant à leur valeur minimale) à 68,5 millions (toutes les variables étant à leur valeur maximale). Par conséquent, l'offre d'antiviraux américaine, résultant de la somme des traitements compris dans la réserve fédérale, dans la réserve des états et dans l'inventaire commercial (104 millions de traitements) est suffisante pour satisfaire tous les scénarios considérés. Notons que la demande pourrait toutefois excéder la réserve fédérale en antiviral dans le scénario considérant un taux d'attaque de 30 %, une forte gravité (4 % de patients hospitalisés) et un recours élevé aux antiviraux (proportion de patients diagnostiqués et traités dans la communauté : 70 %; proportion de patients diagnostiqués et traités en hôpital : 100 %). Parmi les quatre éléments variés en analyses de sensibilité déterministes, le taux de traitement et de diagnostic est celui qui a le plus d'effet sur la demande d'antiviraux, suivi, en ordre décroissant d'importance, du taux d'attaque clinique, de la gravité de la maladie et de l'efficacité des antiviraux.

Cette étude s'appuie sur des données de différentes sources dont la qualité n'a pas été évaluée, ce qui constitue une limite. Elle repose sur un modèle statique qui estime les cas infectés quotidiennement sans considérer différents facteurs qui peuvent influencer leur nombre dans le temps. La durée de contagion et les contacts avec les personnes susceptibles constituent des exemples. Ainsi, ce modèle, contrairement aux autres, ne représente pas le processus biologique de la maladie. Par ailleurs, il n'est pas mentionné si ce modèle a fait l'objet d'une publication antérieure. De plus, quelques variables qui ont de l'influence sur la demande d'antiviraux n'ont pas été considérées dans ce modèle dont le moment de l'éclosion de la grippe (printemps ou automne-hiver), l'immunité initiale et la vaccination. Notons que l'offre d'antiviraux est fixe dans le temps. Les auteurs mentionnent qu'aucun changement de la disponibilité du produit, de

¹³ Proportion des patients qui ont été diagnostiqués ayant l'influenza et qui ont reçu une prescription pour un INA.

¹⁴ Modélisation mathématique où la valeur des paramètres ainsi que celle des variables indépendantes ou dépendantes sont fixes dans le temps.

l'expiration de la réserve et du niveau de couverture de cette dernière n'est considéré.

Différents scénarios modifiant la valeur de paramètres clés ont été effectués, ce qui est fidèle aux bonnes pratiques. De plus, une analyse de sensibilité qui considère un délai d'administration des antiviraux supérieur à 48 heures est présentée. Toutefois, aucune analyse de sensibilité probabiliste n'a été effectuée et certaines valeurs n'ont pas été variées, notamment la proportion de patients symptomatiques et le pourcentage de patients prenant un antiviral qui ont des SAG.

Les résultats semblent généralisables au contexte québécois, puisque les États-Unis ont un système comparable à celui du Canada et qu'il s'agit d'un pays industrialisé aux conditions sanitaires semblables. Toutefois, la densité de la population canadienne est beaucoup plus faible que celle américaine. Dans la discussion, les résultats obtenus sont comparés à ceux d'autres études [Greer et Schanzer, 2013; Carrasco *et al.*, 2011; Kelso *et al.*, 2010], afin d'évaluer leur comparabilité. La couverture rapportée dans l'étude de Greer et Schanzer est plus élevée (> 40 % de la population, comparativement à un intervalle de 3 % à 20 %), car le taux d'attaque clinique, le taux de diagnostic et de traitement ainsi que l'usage des antiviraux pour le traitement de SAG sont plus importants [Greer et Schanzer, 2013]. Dans l'étude de Carrasco et ses collaborateurs, une réserve de 25 % de la population serait suffisante aux États-Unis [Carrasco *et al.*, 2011]. L'étude de Kelso et ses collaborateurs conclut qu'une réserve qui couvre 10 % de la population australienne est suffisante lorsque le taux d'attaque clinique est de 25 %, si la moitié des patients symptomatiques sont traités dans les 24 heures après le début des symptômes et qu'il n'y a pas d'autres interventions de mises en place [Kelso *et al.*, 2010]. Toutefois, la mauvaise allocation des antiviraux n'est pas considérée dans cette étude, ce qui explique en partie ce faible résultat, selon les auteurs.

EN BREF

Étude états-unienne

Selon le scénario considéré, 3 % à 20 % de la population pourrait avoir recours aux antiviraux dans un contexte de pandémie.

3.2.3 Étude internationale

L'étude de Carrasco a notamment pour objectif d'évaluer la taille optimale de la réserve d'antiviraux, mesurée par le nombre de régimes, pour différents pays [Carrasco *et al.*, 2011]. Le résultat obtenu doit minimiser le coût total actualisé, le nombre de décès et le ratio coût-utilité différentiel. Parmi les pays développés considérés et d'intérêt pour le contexte québécois, les États-Unis, la Nouvelle-Zélande et le Royaume-Uni sont retenus. Quelques scénarios ont été effectués en considérant, entre autres, les éléments suivants : l'usage optimal ou non des antiviraux, l'absence ou la présence de prophylaxie et un délai de 6 à 8 mois avant la disponibilité d'un vaccin efficace. Notons que les aspects économiques de cet article seront présentés à la section 3.3 portant sur l'efficacité d'une réserve d'antiviraux.

Cette étude :

- repose sur un modèle hybride déterministe-stochastique compartimental¹⁵ qui comprend 6 états de santé : susceptible, en état de latence, infectieux asymptomatique, infectieux symptomatique, guéri et décédé. L'occurrence de la pandémie est modélisée à l'aide d'un processus stochastique de Poisson. Les réinfections semblent exclues de la modélisation;
- est effectuée sur un horizon temporel de 30 ans;
- s'appuie sur les données d'articles scientifiques pour documenter les différents paramètres;
- considère, dans le scénario de base, qu'un vaccin efficace sera disponible 6 mois après le début de l'éclosion de grippe et qu'aucune prophylaxie ne sera administrée.

Selon cette étude, en allocation parfaite des stocks d'antiviraux, les pays développés devraient couvrir au moins 15 % de leur population pour atteindre une faible mortalité par habitant. Si une allocation non optimale des antiviraux est observée dans une proportion de 30 %, la réserve devrait couvrir 25 % de la population pour compenser partiellement ce mauvais usage. La couverture de la réserve demeure la même lorsque le délai de disponibilité d'un vaccin efficace est de 8 mois (15 %), mais augmente à près de 25 % lorsque 10 % des patients susceptibles reçoivent une prophylaxie.

Cette étude s'appuie sur des données de différentes sources dont la qualité n'a pas été évaluée, ce qui constitue une limite. Elle repose sur un modèle couramment employé en infectiologie [Giesecke, 2002; Anderson et May, 1991] et représente bien le processus biologique de la grippe. Un grand nombre de variables qui ont de l'influence sur la demande d'antiviraux ont été incorporées, à l'exception de l'immunité initiale, ce qui pourrait surestimer légèrement les résultats sur la proportion de couverture de la réserve.

Étant donné que l'occurrence d'une pandémie de grippe est incertaine, les résultats sont obtenus à l'aide d'une simulation de Monte-Carlo. La dispersion des différents résultats qui découlent de cette simulation n'a toutefois pas été présentée. Cela aurait été pertinent afin d'évaluer la robustesse de ces derniers. Notons également que la valeur de plusieurs variables ne semble pas avoir été variée en analyse de sensibilité.

La généralisabilité au contexte canadien des résultats obtenus pour les États-Unis, la Nouvelle-Zélande et le Royaume-Uni apparaît acceptable, puisque leurs habitants ont également accès à un système de santé bien organisé et qu'il s'agit de pays industrialisés aux conditions sanitaires comparables. Toutefois, la densité de la population canadienne est plus faible que celle de ces pays. Dans la discussion, les résultats obtenus ne sont pas comparés à ceux d'autres études afin d'évaluer leur comparabilité. Il demeure que les conclusions de cette publication sont adéquates.

EN BREF

Étude internationale

En allocation parfaite des stocks d'antiviraux, les pays développés devraient couvrir au moins 15 % de leur population pour atteindre une faible mortalité par habitant. Si une allocation non optimale des antiviraux est observée dans une proportion de 30 %, la réserve devrait couvrir 25 % de la population.

¹⁵ Variation du modèle déterministe compartimental avec une partie des paramètres qui ont une valeur fixe et une partie qui ont une valeur tirée à l'intérieur d'une distribution.

3.2.4 Synthèse des conclusions des modèles mathématiques sur la taille de la réserve d'antiviraux

Les résultats des études retenues sont présentés au tableau 3.1 et sont relativement différents entre eux, selon que les stocks d'antiviraux sont bien alloués ou non. Ces différences peuvent s'expliquer notamment par les valeurs présumées entre les études sur la proportion de patients traités avec des antiviraux, le taux d'attaque clinique et la gravité de la maladie. De plus, certains facteurs ne sont pas toujours considérés d'une étude à l'autre, dont l'usage non optimal des stocks d'antiviraux, le moment de l'éclosion et le délai de disponibilité d'un vaccin efficace. Les valeurs considérées pour différents paramètres dans chacune des études sont détaillées à l'annexe F.

Tableau 3.1 — Synthèse des résultats des études retenues sur la taille de la réserve d'antiviraux (en pourcentage de la population)

TAILLE THÉORIQUE DE LA RÉSERVE D'ANTIVIRAUX (EN % DE LA POPULATION)					
Auteurs (Année)	Carrasco <i>et al.</i> , 2011	Dover <i>et al.</i> , 2016	Greer et Schanzer, 2013	McVernon et McCaw, 2013	O'Hagan <i>et al.</i> , 2015
Pays	International	Canada	Canada	Australie	États-Unis
Objectif	Taille pour minimiser la mortalité	Demande d'antiviraux	Demande d'antiviraux	Taille généralement suffisante	Demande d'antiviraux
Allocation des stocks optimale	15 %	Scénario H1N1 : 0 % (min) à 0,6 %* (max) Scénario 1918 : 20,3 % (max)	0,1 % (min) à 39,8 % (max) < 17,5 % si vaccin en 3 mois <u>ou</u> éclosion au printemps > 17,5 % si vaccin > 3 mois + $R_0 > 1,6$ <u>ou</u> éclosion automne-hiver	> 30 %	N.D.
Allocation des stocks non optimale	25 %	N.D.	65 % à 144 % > 17,5 %	N.D.	3 % à 20 %
Proportion de patients recevant une prophylaxie	Référence : non Scénario avec 10 %	non	non	2 scénarios le considèrent	10 %

1918 : estimé avec la transmissibilité et la gravité associées à la pandémie de 1918; H1N1 : estimé avec la transmissibilité et la gravité associées à la pandémie H1N1 de 2009; min : minimum; max : maximum; N.D. : non disponible; R_0 : taux de reproduction de base

* Valeur correspondant au produit de la demande d'antiviraux (3,2 %) de la réserve, par le pourcentage de couverture de 17,5 % suggéré par l'ASPC aux provinces canadiennes.

Dans un contexte de parfaite allocation des antiviraux, la taille de la réserve devrait varier de 0,1 % à près de 40 %, selon les différentes études considérées. Cela montre l'incertitude entourant la demande d'antiviraux. Il est attendu que certains résultats soient moins probables que d'autres. En effet, les bornes inférieure et supérieure de cet intervalle reposent, respectivement, sur le scénario le plus optimiste et sur le plus pessimiste de l'étude de Greer et Schanzer [2013]. L'étude de McVernon et McCaw conclut également qu'une réserve qui couvre plus de 30 % de population serait rarement épuisée [McVernon et McCaw, 2013a]. Notons que, pour ces dernières études, la proportion de patients traités (entre 30 % et 50 %) et le taux de reproduction de base (R_0 : 1,6 à 1,7) sont élevés par rapport aux autres études.

Considérant que la proportion de couverture suggérée par l'ASPC aux provinces canadiennes est de 17,5 %¹⁶, cette dernière semble suffisante sur la base de l'étude de Carrasco, de Dover à l'exception d'un scénario, de McVernon et McCaw pour plusieurs scénarios ainsi que de Greer et Schanzer dans certaines situations [Dover *et al.*, 2016; McVernon et McCaw, 2013a; Greer et Schanzer, 2013; Carrasco *et al.*, 2011]. Par contre, la capacité de la réserve serait épuisée :

- dans le cas d'une pandémie semblable à celle de 1918 [Dover *et al.*, 2016];
- lorsque toutes les personnes infectées sont traitées et que la transmission, la gravité et la capacité de distribution des antiviraux à ces personnes sont importantes [McVernon et McCaw, 2013a].
- lorsque le vaccin n'est pas disponible avant 3 mois, avec R_0 supérieur à 1,6. De plus, pour plusieurs scénarios, la réserve actuelle pourrait être insuffisante quand la pandémie survient en automne ou en hiver [Greer et Schanzer, 2013].

Dans un contexte où les antiviraux ne sont pas distribués de façon optimale, la taille de la réserve devrait varier entre 3 % et 144 %, selon les différentes études considérées. Comme précédemment, la borne supérieure de cet intervalle repose sur le scénario le plus pessimiste de l'étude de Greer et Schanzer, dont la proportion de patients traités (50 %), le taux d'attaque clinique (36 %) et la proportion de patients avec des SAG (68 %) sont très élevés [Greer et Schanzer, 2013]. La borne inférieure, qui est obtenue dans le scénario le plus optimiste de l'étude d'O'Hagan, est mesurée sur la base d'hypothèses plus conservatrice sur ces paramètres (proportion de patients traités : 4,5 % [communauté] et 0,5 % [hôpital] [voir tableau F-1, annexe F, pour les données détaillées]; taux d'attaque clinique : 20 %; proportion de patients qui reçoivent un antiviral pour traiter une infection autre que la grippe : 40 %) [O'Hagan *et al.*, 2015].

Considérant la taille recommandée pour les réserves antivirales provinciales (17,5 %), dans un contexte de mauvaise utilisation des stocks, ces dernières seraient insuffisantes sur la base de l'étude de Carrasco et ses collaborateurs (25 %) et l'usage de la réserve nationale stratégique d'urgence (RNSU; 7,5 % additionnels; tableau 5.1) serait nécessaire pour combler le manque [Carrasco *et al.*, 2011]. Cependant, même avec l'ajout de la RNSU, la réserve serait insuffisante selon les résultats de l'étude Greer et Schanzer (65 % à 144 %) dans un contexte de mauvaise utilisation des stocks [Greer et Schanzer, 2013]. Pour ce qui est de l'étude d'O'Hagan, la réserve serait également insuffisante lorsque le taux d'attaque clinique (30 %) et la proportion de personnes traitées (proportion de patients traités : 21 % (communauté) et 4 % (hôpital)) sont élevés [O'Hagan *et al.*, 2015].

3.3 Efficience d'une réserve d'antiviraux

Afin d'évaluer la pertinence de constituer ou de renouveler une réserve d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe, il est d'intérêt d'évaluer l'efficience associée à une telle réserve. Depuis la pandémie H1N1 de 2009, peu d'études pharmacoéconomiques sur le sujet ont été publiées. À la suite de la recherche documentaire décrite précédemment, deux articles ont été identifiés [Watson *et al.*, 2015; Carrasco *et al.*, 2011].

Sur la base de la grille CASP-évaluation économique, ces études économiques sont de qualité acceptable (annexe E, tableau E-4). Toutefois, leur niveau de preuve est faible, puisque ces modèles reposent sur des données épidémiologiques de différentes sources dont la qualité n'a pas été évaluée. De plus, ces études n'ont pas été réalisées dans un contexte de soins canadiens,

¹⁶ De nouvelles recommandations de la part de l'ASPC seront bientôt disponibles (début 2018).

donc l'utilisation des ressources et leur coût peuvent ne pas être représentatifs. Ainsi, la conclusion de ces études, quant à l'efficacité de constituer une réserve d'antiviraux dans un contexte québécois de pandémie de grippe, est à interpréter avec prudence.

3.3.1 Étude internationale

L'étude de Carrasco et ses collaborateurs, qui a été décrite à la section 3.2.5 du document, incorpore un sous-modèle économique [Carrasco *et al.*, 2011]. Pour chacune des couvertures d'antiviraux, mesurées en pourcentage de la population, le ratio coût-utilité différentiel, comparativement à l'absence de réserve, est estimé dans un contexte de pandémie de grippe pour différents pays.

Cette étude, qui inclut six états de santé et qui porte sur un horizon temporel de 30 ans :

- quantifie les années de vie pondérées par la qualité (QALYs¹⁷) perdues par décès, à l'aide des taux de mortalité de quatre pandémies (1918-1919, 1957-1958, 1968-1969 et 2009) et de l'espérance de vie pour chacun des pays à l'étude. Il est supposé que la valeur d'utilité associée à une bonne santé est de 0,85 [Siddiqui et Edmunds, 2008];
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts de la réserve d'antiviraux, de leur distribution, des visites chez le médecin, des traitements des complications, des hospitalisations et de l'absentéisme au travail;
- considère un taux d'actualisation¹⁸ après la première année de 3 % pour les États-Unis, de 10 % pour la Nouvelle-Zélande, et de 2,7 % à 4 % pour le Royaume-Uni, sur la base d'études publiées pour chacun de ces pays;
- exprime les coûts en dollars américains de 2009.

Pour les États-Unis, la Nouvelle-Zélande et le Royaume-Uni, avoir une réserve d'antiviraux serait coût-efficace et plus particulièrement lorsqu'elle couvre 15 % de la population. Cette couverture minimiserait le nombre de décès, les différents coûts considérés et la valeur du ratio coût-utilité différentiel. Pour cette couverture, ce ratio est inférieur à 20 000 \$ US par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) (26 341 \$ CA de 2017/QALY gagné) pour l'ensemble de ces pays. Ce résultat se trouve en deçà du seuil de 50 000 \$/QALY gagné, qui est habituellement utilisé dans les analyses coût-utilité [Grosse, 2008]. Augmenter la couverture de la réserve entraînerait un gaspillage associé à un stock non utilisé et donc une diminution de son efficacité. Advenant une mauvaise allocation des stocks d'antiviraux, accroître la réserve à près de 25 % de la population serait coût-efficace tout en réduisant les trois éléments précédemment mentionnés par rapport aux autres niveaux de couverture. Notons que le ratio coût-utilité est toujours inférieur à 50 000 \$/QALY gagné dans ce contexte d'usage non optimal. Finalement, l'usage des antiviraux en prophylaxie entraîne plus de coûts que de bénéfices; le traitement des patients diagnostiqués serait donc à privilégier.

¹⁷ Mesure de l'état de santé d'une personne ou d'un groupe dans lequel les avantages, en termes de durée de vie, sont ajustés pour refléter la qualité de vie. Un QALY est égal à 1 an de vie en parfaite santé.

¹⁸ Mesure de préférence entre l'avenir et le moment présent. Un taux élevé impliquera que les bénéfices futurs auront beaucoup moins d'importance que les présents.

Bien que plusieurs scénarios soient effectués, en modifiant la valeur de certaines variables, aucune analyse de sensibilité probabiliste n'a été présentée. Une variation du nombre de QALYs perdus par décès et des différents coûts aurait été d'intérêt afin d'évaluer leur impact sur les résultats économiques.

EN BREF

Étude internationale

Pour les États-Unis, la Nouvelle-Zélande et le Royaume-Uni, avoir une réserve d'antiviraux serait efficient et plus particulièrement lorsqu'elle couvre 15 % de la population. Advenant une mauvaise allocation des stocks d'antiviraux, accroître la réserve à près de 25 % de la population serait efficient.

3.3.2 Étude du Royaume-Uni

L'étude de Watson et ses collaborateurs a pour objectif de déterminer si une réserve d'antiviraux doit être constituée en vue d'une pandémie d'influenza au Royaume-Uni [Watson *et al.*, 2015]. Pour ce faire, le bénéfice net anticipé d'une telle mesure, comparativement à son absence, est estimé monétairement, considérant une volonté de payer de 20 000 £/QALY gagné.

Cette étude :

- repose sur une estimation du bénéfice réalisée à l'aide d'une chaîne de Markov Monte-Carlo¹⁹. Pour ce faire, le nombre d'adultes symptomatiques qui seraient hospitalisés en raison de l'influenza, décédés et traités avec un antiviral, est tout d'abord quantifié. Ensuite, les décès évités grâce aux antiviraux sont calculés à partir de la réduction du risque relatif de mortalité associée à ces derniers. Les années de vie gagnées pondérées par la qualité (QALYs) sont alors estimées pour finalement être évaluées monétairement, considérant la volonté de payer prédéterminée. Le bénéfice net est obtenu en soustrayant le coût de la réserve à la valeur monétaire du bénéfice. Un résultat positif signifie que la réserve d'antiviraux engendre plus de bénéfices que de coûts;
- est effectuée sur un horizon temporel de 10 ans;
- s'appuie sur les données d'articles scientifiques pour documenter les différents paramètres mentionnés précédemment et les coûts. Notons que l'efficacité des antiviraux provient d'une méta-analyse de cas individuels [Muthuri *et al.*, 2014b] et que l'estimation de la réduction du risque relatif de décès associée à la prise d'antiviraux a été corrigée sur la base de l'avis de cinq experts;
- quantifie les QALYs perdus par décès à l'aide de l'âge moyen lors de cet événement pour quatre pandémies (1918-1919, 1957-1958, 1968-1969 et 2009) et de l'espérance de vie au Royaume-Uni. Il est supposé que la valeur d'utilité associée à une bonne santé soit de 0,8 [Donaldson *et al.*, 2009];
- considère seulement le coût associé à la réserve d'antiviraux, qui est de 560 M£ et qui couvre environ 50 % de la population [Committee of Public Accounts, 2013];
- considère un taux d'actualisation après la première année de 3,5 %.

¹⁹ Méthode d'échantillonnage à partir de distributions de probabilité, souvent appliqué pour résoudre les problèmes d'intégration et d'optimisation dans de grands espaces dimensionnels.

Le bénéfice net moyen associé à la constitution d'une réserve est de 444 M€ (785 M\$ CA). En d'autres mots, le coût associé à la réserve d'antiviraux est compensé en moyenne par les bénéfices liés aux décès évités, exprimés monétairement. Ce résultat varie selon le recours aux antiviraux observé dans les hôpitaux. Avec un recours correspondant à moins de 56 % des patients hospitalisés, il ne serait pas recommandé de constituer une réserve. Selon une proportion d'usage des antiviraux qui varie de 50 % à 100 %, leur efficacité, exprimée par le risque relatif de mortalité, devrait être de 0,88 à 0,94 pour que le bénéfice net soit positif. De plus, selon les différentes simulations effectuées, la probabilité que le bénéfice net espéré soit négatif est de 77 %. En d'autres termes, dans la majorité des simulations, il ne serait pas recommandé de constituer une réserve, puisqu'il n'y aurait pas de pandémie ou que celle-ci serait de faible ampleur ou que les antiviraux ne seraient pas assez efficaces pour justifier une telle réserve. Néanmoins, le bénéfice net moyen est positif en raison des rares pandémies graves simulées où le nombre de décès est très important.

Cette étude repose sur un modèle mathématique et économique statique qui estime le nombre de décès évités à l'hôpital grâce aux antiviraux. Les décès évités dans la communauté advenant la création d'une réserve n'ont pas été inclus. La valeur des paramètres pour estimer le nombre de décès est fixe dans le temps. Ainsi, aucun changement sur la dynamique de la maladie associée à la prise d'antiviraux n'a été considéré comme la diminution de la transmission. La réduction des complications et des hospitalisations n'est pas incorporée dans la modélisation à des fins de simplifications. Il en est de même pour les gains de productivité engendrés par la constitution de la réserve. Il n'est pas mentionné si ce modèle a fait l'objet d'une publication antérieure. Malgré les éléments précédents, les résultats de cette étude demeurent d'intérêt.

L'estimation de la réduction du risque relatif de décès associée à la prise d'antiviraux a été corrigée sur la base de l'avis de cinq experts, afin de contrer les limites méthodologiques de l'étude de Muthuri [2014b]. Bien que les efforts en ce sens soient fidèles aux bonnes pratiques, il est difficile d'affirmer que cette méthode est adéquate sur la base de l'information disponible.

Sur la base du paradigme bayésien, le résultat est obtenu de manière probabiliste où la grande majorité des paramètres considérés s'est vue attribuer une distribution *a priori*. Ce résultat est mis à jour à l'aide des données des anciennes pandémies pour obtenir une distribution *a posteriori*. Cela est fidèle aux bonnes pratiques, afin de capter l'incertitude associée à la valeur de ces paramètres. Bien que des analyses de sensibilité probabilistes aient été effectuées, avec des intervalles de valeurs pour la plupart bien référencés, des analyses sur les variables suivantes auraient été souhaitables : la probabilité de pandémie dans la prochaine décennie, le taux d'attaque clinique, le taux de mortalité et le nombre de QALYs perdus. La production d'une analyse de sensibilité probabiliste, où l'âge moyen du décès durant la pandémie de 1918 (27 ans) est exclu, aurait été d'intérêt pour évaluer la robustesse des résultats. En effet, il s'agit de celle où les patients décédaient à un jeune âge, ce qui a pu surestimer le nombre moyen de QALYs perdus et les bénéfices nets associés à la constitution de la réserve.

Le coût associé à la réserve est élevé (560 M€) et correspond à une couverture nettement supérieure (50 %) à celle visée au Canada (17,5 %). En appliquant la valeur moyenne de chacun des paramètres de cette étude à la population québécoise, il semblerait que notre couverture de réserve serait suffisante pour éviter les décès anticipés par la modélisation. Ainsi, les conclusions de cette étude sur le bénéfice net d'une réserve pourraient s'appliquer à notre

contexte et seraient conservatrices, car plus de gaspillage d'antiviraux pourrait être observé dans l'étude, en raison de la grande couverture. Notons que le niveau de couverture est fixe dans cette publication. Aucun changement de la disponibilité du produit, de l'expiration d'une partie de la réserve et du niveau de couverture de cette dernière n'est considéré. Par ailleurs, aucune validation des résultats avec des modèles semblables n'a été effectuée afin d'évaluer leur comparabilité.

EN BREF

Étude du Royaume-Uni

Pour 23 % des simulations, le coût associé à la réserve d'antiviraux est compensé par les bénéfices liés aux décès évités, exprimés monétairement, ce qui inclut le résultat moyen de l'étude.

3.3.3 Synthèse des conclusions des modèles économiques sur l'efficience de la réserve d'antiviraux

Les résultats des études retenues sont relativement différents entre eux en ce qui a trait à l'efficience des réserves d'antiviraux. L'étude de Carrasco montre que, de façon générale, les réserves seraient efficaces alors que 23 % des simulations de l'étude de Watson sont en faveur de la constitution d'une réserve, ce qui inclut le résultat moyen de l'analyse [Watson *et al.*, 2015; Carrasco *et al.*, 2011]. La méthodologie adoptée et les variables considérées peuvent expliquer en partie ces différences.

Plus spécifiquement, selon l'article de Carrasco, pour les trois pays retenus, avoir une réserve d'antiviraux serait efficace et plus particulièrement lorsqu'elle couvre 15 % de la population. Cette couverture minimiserait le nombre de décès, les différents coûts considérés et la valeur du ratio coût-utilité différentiel. Advenant une mauvaise allocation des stocks d'antiviraux, accroître la réserve à près de 25 % de la population serait coût-efficace tout en réduisant la valeur des trois variables précédemment mentionnées, par rapport aux autres couvertures [Carrasco *et al.*, 2011]. Selon l'étude de Watson, la constitution d'une grande réserve comme celle du Royaume-Uni serait efficace, plus particulièrement, lorsque la pandémie est importante, lorsque les antiviraux sont fréquemment utilisés en hôpital et que ces derniers procurent une bonne efficacité [Watson *et al.*, 2015]. Notons que ces résultats doivent être interprétés avec prudence, compte tenu de l'incertitude entourant plusieurs variables, notamment le nombre de QALYs perdus à la suite d'un décès. De plus, ils sont tirés d'études effectuées dans d'autres juridictions et les coûts ou l'utilisation des ressources peuvent différer de ceux du Québec.

4 EFFETS D'UNE RÉSERVE D'ANTIVIRAUX

Depuis la pandémie d'influenza de 2009, plusieurs revues narratives, commentaires et études sur le contenu, la logistique et l'application des plans de préparations nationaux en cas de pandémie d'influenza ont été publiés [Cordova-Villalobos *et al.*, 2017; Berera et Zambon, 2013; Atkins *et al.*, 2011; Hine, 2010; Kendal et MacDonald, 2010]. Au Mexique, le secrétaire à la Santé en fonction au moment de la pandémie indique, dans une revue narrative publiée en 2017, que le fait de posséder une réserve stratégique de produits antiviraux, antibiotiques et d'équipements protecteurs a permis de réagir immédiatement à la crise et a aidé à rassurer la population [Cordova-Villalobos *et al.*, 2017]. Il mentionne également que durant une pandémie, la capacité d'un gouvernement à négocier l'acquisition d'antiviraux sur le marché international est très limitée, en raison de la demande élevée, et que de posséder une réserve est un avantage stratégique [Cordova-Villalobos *et al.*, 2017]. Dans un commentaire évaluant les actions du Canada durant la pandémie de 2009, Kendal et MacDonald mentionnent que l'un des succès du Canada a été de rendre disponible de l'oseltamivir et d'avoir su autoriser rapidement son usage pour les enfants de moins de 1 an [Kendal et MacDonald, 2010]. Cependant, une meilleure accessibilité locale aux antiviraux et la possession d'un stock antiviral pédiatrique suffisant (comprimé pédiatrique ou préparation liquide) sont des manques à combler, selon les auteurs [Kendal et MacDonald, 2010]. Aux États-Unis, Atkins et ses collaborateurs estiment que l'usage d'antiviraux durant la pandémie de 2009 aurait prévenu entre 8 000 et 13 000 hospitalisations; toutefois les auteurs sont incapables de distinguer la provenance des antiviraux employés (réserve nationale stratégique ou stock commercial permanent) [Atkins *et al.*, 2011]. Dans une analyse indépendante de la réaction à la pandémie de 2009 du Royaume-Uni, le plan de préparation a été jugé bien développé et la réponse britannique qualifiée de hautement satisfaisante [Hine, 2010]. En ce qui concerne l'usage de la réserve d'antiviraux, il est mentionné que le Royaume-Uni était adéquatement préparé pour fournir les traitements rapidement et que les stocks étaient en quantité suffisante [Hine, 2010].

4.1 Description des publications sélectionnées

Deux publications ont été sélectionnées, une étude écologique²⁰ [Miller *et al.*, 2012] et une étude rétrospective corrélationnelle [Meeyai *et al.*, 2013]. Précisons qu'aucun outil d'évaluation validé, permettant d'analyser la qualité méthodologique de ces deux types d'articles, n'a été identifié par l'INESSS.

4.2 Étude écologique

Dans leur étude écologique, Miller et ses collaborateurs avaient comme objectif d'examiner la relation entre la mortalité causée par le virus A (H1N1)pdm09 et l'approvisionnement en INA des pays membres de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [Miller *et al.*, 2012]. Une grande disparité existe entre les pays membres de l'OMS, tant au niveau du stock que de l'approvisionnement en INA. À titre d'exemple, en France, en Allemagne et au Japon, les INA sont régulièrement prescrits aux patients ayant des symptômes de la grippe, alors que des pays comme l'Espagne et le Royaume-Uni sont plutôt réservés quant à leur usage des INA dans ces

²⁰ Étude épidémiologique dans laquelle les critères analysés concernent une population plutôt que des individus.

situations [Miller *et al.*, 2012]. Les auteurs ont donc compilé les informations sur le nombre de kilogrammes d'INA (oseltamivir et zanamivir) distribués aux pays membres de l'OMS et ont comparé ces valeurs au nombre de morts confirmés en laboratoire comme étant attribuables au virus A (H1N1)pdm09 durant la pandémie (juillet 2009 à août 2010). Des données étaient disponibles pour 62 pays membres de l'OMS, mais 20 pays ont été exclus en raison de l'insuffisance de données liées aux facteurs confondants identifiés au cours de l'étude. Par conséquent, les données de 42 pays provenant des six régions de l'OMS, soit l'Amérique (6 pays), la Chine (1 pays), l'Europe (26 pays), la Méditerranée orientale (5 pays) et le Pacifique occidental (5 pays) ont été incorporées à l'étude. Les auteurs ont évalué l'impact de 24 facteurs confondants potentiels et ont identifié 12 facteurs (mortalité avant 5 ans, espérance de vie, obésité masculine après l'âge de 15 ans, pourcentage de la population ayant accès à des installations sanitaires de qualité, pourcentage de la population ayant accès à une eau de bonne qualité, taux dérivé de femmes enceintes, taux d'alphabétisation des adultes, pourcentage de la population âgée de 65 ans et plus, produit intérieur brut par habitant, dépenses de santé par habitant, densité de médecins, densité de lits d'hôpital) associés significativement aux taux de mortalité et aux taux d'INA. De ce lot, trois (pourcentage de la population ayant accès à des installations sanitaires de qualité, pourcentage de la population ayant accès à une eau de bonne qualité et produit intérieur brut par habitant) ont été retirés du modèle final par une analyse de régression pas-à-pas rétrograde (*Backwards stepwise regression*).

Les résultats du modèle final ajusté pour les neuf facteurs confondants montrent une association négative, statistiquement significative, entre l'approvisionnement en INA par habitant et la mortalité liée au virus A (H1N1)pdm09. Ainsi, le risque relatif pour chaque augmentation d'un log dans l'approvisionnement en oseltamivir est de 0,84 (IC à 95 % : 0,83-0,85) et en zanamivir est de 0,97 (IC à 95 % : 0,96 à 0,98). En d'autres termes, pour chaque tranche de 10 % d'augmentation en kilogramme d'oseltamivir acquis par 100 000 habitant, une réduction de 1,6 % de la mortalité liée au virus A (H1N1)pdm09 est constatée et ce pourcentage est de 0,3 % pour le zanamivir [Miller *et al.*, 2012]. Les auteurs concluent donc que, durant la pandémie de 2009, un approvisionnement plus élevé en INA est associé de façon statistiquement significative à une réduction de la mortalité liée au virus A (H1N1)pdm09. Toutefois, Miller et ses collaborateurs précisent que la nature observationnelle des données limite leur capacité à formuler une conclusion strictement causale. Malgré la grande liste de facteurs confondants analysés dans l'étude afin d'ajuster les différences entre les pays, les auteurs indiquent que celle-ci est loin d'être exhaustive et que des facteurs pouvant affecter la sensibilité d'une population au virus (p. ex. la qualité de l'air) n'ont pas été regardés.

EN BREF

Effets d'une réserve – Étude écologique

Durant la pandémie de 2009, un approvisionnement plus élevé en INA a été associé de façon statistiquement significative à une réduction de la mortalité liée au virus A (H1N1)pdm09. Chaque augmentation de 10 % en kilogramme par 100 000 habitants de l'approvisionnement en oseltamivir ou en zanamivir est associée à une réduction de la mortalité de 1,6 % ou de 0,3 %, respectivement.

4.3 Étude rétrospective corrélationnelle

Dans leur étude rétrospective corrélationnelle, Meeyai et ses collaborateurs avaient pour but de mettre en relation l'état d'achèvement des plans de préparation de pays européens sur l'activité associée au virus A (H1N1)pdm09 durant la pandémie [Meeyai *et al.*, 2013]. L'état des plans de préparation à une pandémie de grippe de 19 pays (17 membres de l'Union européenne et deux non-membres) a été évalué sur la base de 10 éléments privilégiés par l'OMS, soit : la planification et coordination, la surveillance, le diagnostic, les interventions, la vaccination, la constitution d'une réserve d'antiviraux, la réponse des services de santé, le maintien des services essentiels, la communication et la mise en œuvre du plan. Chacun de ces 10 éléments a reçu une note en pourcentage, représentant leur état d'achèvement. Par la suite, ces éléments ont été mis en relation avec quatre paramètres (le pourcentage de changement entre le maximum de SAG durant la période pandémique et la moyenne de SAG durant la période pré-pandémique; le pourcentage de changement dans le nombre moyen de cas de SAG entre la période pandémique et pré-pandémique; le moment (en nombre de semaines) où le maximum de cas de SAG était observé après l'annonce de la pandémie par l'OMS; ou avant le maximum d'activité grippale saisonnière) pour chacun des pays. Les résultats sur les réserves d'antiviraux indiquent qu'aucune corrélation statistiquement significative ne peut être établie entre l'état de la constitution de la réserve d'antiviraux et les quatre paramètres évalués. De plus, aucun des éléments des plans de préparations n'a eu d'impact sur le nombre de cas de SAG durant la pandémie de 2009. Les auteurs concluent qu'ils n'ont trouvé aucune preuve que l'effet accru de la pandémie de 2009-2010 dans certains pays pourrait s'expliquer par des lacunes dans leur plan de préparation en prévision d'une pandémie, ni qu'un effet réduit de la pandémie pourrait s'expliquer par un plus grand achèvement des plans [Meeyai *et al.*, 2013].

Les auteurs mentionnent cependant que ces résultats sont surprenants et proposent quelques explications à ce manque d'effet des plans de préparation. Une des suggestions est que certains éléments qui, selon la littérature, devraient avoir un effet sur les paramètres mesurés, bien que planifiés, pourraient ne pas avoir été implantés au moment de la pandémie ou qu'ils pourraient être moins efficaces que proposés dans la littérature. De même, les variations dans les paramètres pandémiques, mesurées entre les différents pays, pourraient être influencées par des facteurs sans relation avec des mesures de contrôle (p. ex. la démographie, les antécédents immunologiques). Une des limites de l'interprétation que soulèvent les auteurs est que leur étude n'est pas une étude causale, mais corrélationnelle et qu'un manque de corrélation n'équivaut pas nécessairement à un manque de causalité. Un lien causal pourrait être masqué, par exemple, par des variations environnementales, démographiques, comportementales et génétiques. Une autre limite est que l'étude a été faite sur l'analyse de cas de syndromes d'allure grippale et non pas uniquement sur les cas confirmés d'influenza.

EN BREF

Effets d'une réserve – Étude corrélationnelle

Aucune corrélation n'a pu être démontrée entre l'état d'achèvement d'un plan de préparation en prévision d'une pandémie de grippe — y compris la constitution d'une réserve d'antiviraux — et un effet accru ou réduit de la pandémie d'influenza de 2009-2010.

4.4 Autres facteurs influençant l'effet d'une réserve

Plusieurs gouvernements ont effectué des analyses de la performance de leur plan de préparation, de même que de leur réserve nationale, durant la pandémie de 2009. Il a été mentionné, dans différents bilans, que des améliorations devront être apportées dans la distribution et l'utilisation des stocks de la réserve [Cordova-Villalobos *et al.*, 2017; Berera et Zambon, 2013; Hine, 2010; Kendal et MacDonald, 2010]. Comme le proposent plusieurs articles, une accessibilité plus rapide au stock des réserves pour traiter les adultes infectés dans les 48 h suivant l'apparition des symptômes est primordiale pour améliorer l'efficacité d'une réserve [Muthuri *et al.*, 2014b; Berera et Zambon, 2013; Hine, 2010; Kendal et MacDonald, 2010]. De même, une meilleure distribution locale et une accessibilité en communauté sont importantes [Muthuri *et al.*, 2014b; Hine, 2010; Kendal et MacDonald, 2010]. Kelly et ses collaborateurs mentionnent que la constitution d'une réserve d'antiviraux sans stratégie logistique bien développée ni les ressources nécessaires pour une distribution rapide et efficace est un plan de prévention inadéquat [Kelly *et al.*, 2011]. En Australie, le stock de la NMS a été jugé adéquat et la distribution a été facilitée par le stockage dans plusieurs entrepôts gouvernementaux répartis dans le pays. Toutefois, un problème de communication quant au moment et aux modalités d'utilisation des INA durant la pandémie a été mis en lumière [Department of Health and Ageing, 2011]. Aux États-Unis, une confusion quant à l'emploi de la réserve (lorsque les stocks commerciaux sont épuisés ou dans le cas de personnes peu ou pas couvertes par leur assurance) est également apparue durant la pandémie [Hunter *et al.*, 2012]. Dans les différents modèles mathématiques employés, l'allocation des ressources est régulièrement un facteur considéré dans la conception des modèles pour déterminer la couverture optimale de population, afin de contrer une pandémie de grippe [O'Hagan *et al.*, 2015; Greer et Schanzer, 2013; Carrasco *et al.*, 2011]. Ainsi, les décideurs se doivent d'évaluer leur système de distribution et de communication, et d'en améliorer l'efficacité afin de pouvoir optimiser le contenu de leur réserve d'antiviraux.

5 CARACTÉRISTIQUES DE DIFFÉRENTES RÉSERVES D'ANTIVIRAUX EXISTANTES

La constitution d'une réserve des produits pharmaceutiques en prévision d'incidents majeurs tels qu'une pandémie de grippe est maintenant effectuée par de nombreux pays à travers le monde. En 2009, 95 gouvernements au total à travers le monde avaient rapporté l'achat ou la commande de stocks d'antiviraux [Elbe *et al.*, 2015]. À titre d'exemple, le gouvernement australien a créé la *National Medical Stockpile* contenant, entre autres, une réserve de vaccins, d'antibiotiques et de médicaments antiviraux. De même, le gouvernement canadien possède une réserve nationale stratégique d'urgence, les États-Unis la *Strategic National Stockpile* et la France possède des stocks stratégiques de produits de santé.

5.1 Description des sources d'informations sélectionnées

La recherche documentaire a été amorcée sur des sites Web concernant les plans de préparation en prévision de pandémie de grippe ou sur des sites Web de sociétés savantes, de ministères de la Santé ou d'agences de santé publique des différents pays ciblés (annexe B). Les informations sur les réserves d'antiviraux proviennent de sources très variées. Ainsi, des informations ont été extraites, par exemple, de rapports nationaux détaillés sur une réserve d'antiviraux ou d'un compte-rendu relatant une réunion sur un budget national. Par conséquent, certaines informations extraites pour la réserve d'un pays peuvent ne pas être disponibles pour un autre pays. Par ailleurs, certaines agences responsables de la gestion de réserves d'antiviraux ont été contactées pour compléter la documentation.

5.2 Amérique du Nord

Le Canada, les États-Unis et le Mexique ont établi en 2007 et mis à jour en 2012 (lors du Sommet des leaders nord-américains) un plan nord-américain contre l'influenza animale et la pandémie d'influenza [Sécurité publique Canada, 2012]. Ce plan décrit la façon dont les trois pays partenaires comptent collaborer en vue de se préparer à une éventuelle pandémie d'influenza. Il est mentionné, dans le plan, que la pandémie d'influenza A (H1N1)pdm09 de 2009 a mis en évidence qu'il était essentiel d'avoir en place des réserves d'antiviraux et des programmes pour veiller au développement et à l'acquisition rapides de vaccins contre l'influenza. Les trois pays reconnaissent que la préparation dans ce domaine est essentielle dans la lutte aux futures pandémies. Il est donc proposé, dans le plan, d'élargir les programmes nationaux de réserve, de développement et d'acquisition de contre-mesures médicales. Puisque les trois pays possèdent des approches et des ressources différentes quant à l'établissement de réserves nationales, une entente pour échanger leurs stratégies, leurs pratiques et leurs ressources en cas de pandémie d'influenza a été conclue. Cet échange inclut notamment l'information en matière de planification et de formulation d'hypothèses pour déterminer les besoins et le contenu des réserves [Sécurité publique Canada, 2012].

5.2.1 Réserve canadienne

Au Canada, deux réserves d'antiviraux ont été mises en place. D'une part, des antiviraux sont conservés dans la réserve nationale stratégique d'urgence (RNSU) dont la gestion se fait à

l'échelle fédérale par l'ASPC [2015b]. Cette réserve a été constituée en vue d'approvisionner rapidement les autorités provinciales et territoriales en fournitures de santé et de services sociaux si leurs propres ressources ne suffisent pas en situation d'urgence. Les antiviraux stockés dans la RNSU sont destinés à répondre à une brusque et rapide augmentation de la demande en antiviraux, en appui aux mesures prises à l'échelle provinciale ou territoriale durant une pandémie. La RNSU contient une quantité d'antiviraux permettant une couverture de 7,5 % de la population canadienne. D'autre part, en collaboration avec les gouvernements provinciaux et territoriaux, le gouvernement fédéral a guidé la création de réserves nationales d'antiviraux (RNA) à l'automne 2004. Une RNA est une source d'approvisionnement en antiviraux qui, selon les recommandations faites en 2011 par l'*Antiviral Scientific Advisory Group*, devrait être capable de traiter 17,5 % de la population de la province ou territoire respectif et devrait être constituée d'oseltamivir (75-80 % du stock) et de zanamivir (20-25 % du stock). Le *Canadian Pandemic Influenza Preparedness Task Group* a produit de nouvelles recommandations sur la couverture de la population et sur la proportion d'antiviraux que devrait contenir la RNA; ces recommandations ont été soumises en juin 2017 à chaque province et territoire et elles seront rendues publiques au début de l'année 2018 sur le site Web de l'ASPC.

Les provinces et les territoires sont responsables du contenu de la RNA, conformément à l'accord national réglementant leur utilisation. Certaines provinces ont choisi d'acheter une quantité d'antiviraux supérieure ou inférieure aux recommandations (tableau 5-1). Les stocks de la RNA sont conservés dans des entrepôts provinciaux et territoriaux, et les provinces et les territoires sont chargés de mettre en œuvre la stratégie nationale antivirale et de distribuer les médicaments antiviraux de la RNA à l'intérieur de leurs frontières.

Tableau 5.1 – Couverture de la population en antiviraux contenus dans les RNA de chaque province et territoire

Provinces / Territoires	Couverture de la population	
	Date [*]	%
Alberta	2017 [†]	17,5 ^{**}
Colombie-Britannique	2012 ¹	17,5
Î.-P.-É.	2017 [†]	17,5 ^{**}
Manitoba	2017 [†]	11,7
Nouveau-Brunswick	2017 [†]	10,3
Nouvelle-Écosse	2011 ²	10,0
Ontario	2013 ³	20,0
Québec	2017 [†]	N.D. ^{**}
Saskatchewan	2009 ⁴	17,5
Terre-Neuve-et-Labrador	N.D.	N.D.
Yukon et T.N.-O.	N.D.	N.D.
Canada (RNSU)	2017 [†]	7,5 [¥]

* Année correspondant à la source d'information; † information obtenue directement auprès de la province; ¥ contenu de la RNSU.

** Selon les informations recueillies, une mise à jour du pourcentage de couverture est en cours d'évaluation dans cette province, à la suite des nouvelles recommandations fédérales; N.D. : non disponible.

1 - Henry *et al.*, 2012; 2- IDEG, 2011; 3- MOHLTC, 2013; 4- SK MoH, 2009.

5.2.2 Réserve états-unienne

Aux États-Unis, une réserve d'antiviraux contre l'influenza est contenue à l'intérieur de la *Strategic National Stockpile* (SNS), qui est gérée par le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). La SNS est constituée de matériels médicaux (p. ex. gants, masques, combinaison de protection) et de produits pharmaceutiques (p. ex. antiviraux, antibiotiques, antitoxines) pour une utilisation, dans une situation d'urgence de santé publique, suffisamment importante pour épuiser les fournitures locales. La quantité de marchandises en réserve de la SNS vaut plus de 7 milliards de dollars et est gérée en collaboration avec la *Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise* qui revoit la composition de la réserve annuellement et fait des recommandations de changement basé sur la littérature scientifique. Pour compléter le travail de la *Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise*, la *Biomedical Advanced Research and Development Authority* fournit une approche intégrée et systématique pour le développement et l'achat des vaccins, médicaments, thérapies et outils de diagnostic nécessaires pour les urgences médicales de santé publique. De plus, une seconde réserve d'antiviraux, gérée localement par la *Public Health Emergency Preparedness Project Areas* (qui inclut les 50 états, 4 régions métropolitaines majeures et 8 territoires ou juridictions), complète le stock d'antiviraux états-unien [Patel et Gorman, 2009].

Dans le plan en cas de pandémie de grippe du *U.S. Department of Health and Human Services* (HHS) de 2005 [HHS, 2005], le *National Vaccine Advisory Committee*, a fourni des recommandations au HHS sur l'utilisation de vaccins et de médicaments antiviraux dans une pandémie de grippe. Parmi les recommandations, il suggérait que la réserve d'antiviraux contienne approximativement 10 % de zanamivir et qu'aucune adamantine supplémentaire ne soit stockée. De même, le HHS indiquait dans son plan qu'une quantité d'antiviraux capable de couvrir 25 % de la population devrait être stockée. Pour atteindre les 25 % de couverture, 81 millions de traitements sont nécessaires et ces derniers devraient se répartir ainsi : 50 millions de traitements dans la SNS et 31 millions qui seront fournis par les États à l'aide du *Public Health Emergency Preparedness Project Areas* [HHS, 2009; Patel et Gorman, 2009].

Le stock de médicaments antiviraux contenu dans la SNS comprend majoritairement de l'oseltamivir, mais également du zanamivir. Dans un document légal sur le *Countermeasures Injury Compensation Program* [HHS, 2010], il est indiqué que la réserve d'antiviraux contenus dans la SNS au mois d'avril 2009 se chiffrait à environ 50 millions de traitements et, selon Patel et Gorman, la réserve du SNS se composait de 40 millions de traitements d'oseltamivir et de 10 millions de traitements de zanamivir [Patel et Gorman, 2009] pour une proportion oseltamivir/zanamivir mise à jour de 80/20, dont au moins 11 % sont des traitements pédiatriques d'oseltamivir. Dans le plan du HHS de 2009, il est indiqué que sur les 31 millions de traitements que les États devaient acheter, 23 millions au total étaient acquis [HHS, 2009]. De plus, il est intéressant de noter qu'en 2005, dans le plan pandémique du HHS, il était estimé qu'en contexte de pandémie, la production états-unienne d'oseltamivir pourrait s'élever jusqu'à environ 1,25 million de traitements par mois [HHS, 2005].

5.2.3 Réserve mexicaine

Peu d'information émane du Mexique concernant sa réserve d'antiviraux; selon un bulletin de l'OMS datant de 2012 [Gutierrez-Mendoza *et al.*, 2012] le ministère de la Santé du Mexique aurait créé, en 2006, une réserve stratégique d'antiviraux contenant environ 1,38 million de traitements d'oseltamivir et une quantité non précisée de zanamivir, permettant une couverture de 1,28 % de la population [Cordova-Villalobos *et al.*, 2017; Gutierrez-Mendoza *et al.*, 2012].

5.3 Europe

L'*European Centre for Disease Prevention and Control*, créé en 2005 et situé à Stockholm, est une agence de l'Union européenne qui vise à améliorer la préparation et la réponse européenne aux maladies infectieuses. Elle a, entre autres objectifs, celui de soutenir les états membres dans le processus de mise en œuvre des recommandations du Conseil européen sur la grippe saisonnière et sur la préparation en cas de pandémie de grippe qui, elles, sont basées sur les directives de l'OMS et sur les enseignements tirés de la pandémie de 2009. Parmi ses recommandations, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* propose la constitution ou le maintien d'une réserve nationale d'antiviraux.

5.3.1 Réserve française

En France, un stock stratégique de produits de santé a été constitué par l'État afin de faire face à des situations sanitaires exceptionnelles. La gestion de ce stock est assurée par l'Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires pour le compte du ministère chargé de la santé. Dans le rapport sur les comptes et la gestion de l'Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires depuis sa création, datant de septembre 2010, il est indiqué que la réserve d'antiviraux du stock stratégique comprenait 33 millions de traitements [Jégou, 2009], dont 7 millions de traitements d'oseltamivir sous forme de gélule, 17 millions de traitements d'oseltamivir sous forme de poudre (17 tonnes) et de 9 millions de traitements de zanamivir pour un ratio oseltamivir/zanamivir de 73/27 [Cour des comptes, 2010]. Basé sur la population française de 2010 qui se chiffrait à plus de 65 millions d'habitants [Pla et Beaumel, 2011], ce stock offrait une couverture d'un peu plus de 50 % de la population; toutefois, il est mentionné dans un rapport que 15 millions de ces traitements seraient destinés à un traitement curatif, alors que le reste était destiné à un usage préventif fournissant une couverture curative à environ 25 % de la population [Jégou, 2009]. Précisons que l'agence nationale de santé publique française travaille actuellement à produire un avis relatif à la stratégie d'utilisation des antiviraux pour faire face à une pandémie, et au dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux, qui est attendu vers la fin de 2017 [Santé publique France, 2017].

5.3.2 Réserve allemande

En Allemagne, le ministère fédéral de la Santé gère la réserve d'antiviraux, qui, selon les informations obtenues, est composée principalement d'oseltamivir (environ 90 %) et de zanamivir (10 %) permettant une couverture d'environ 20 % de la population allemande [Robert Koch Institute, 2016]. Ainsi, plus de 15 millions de traitements d'oseltamivir sont disponibles, de même que 1,5 million de traitements de zanamivir [Robert Koch Institute, 2016; Bundesministeriums für Gesundheit, 2013].

5.3.3 Réserve britannique

Au Royaume-Uni, selon le plan pandémique de 2011 [DH Pandemic Influenza Preparedness Team, 2011], la préparation pour une pandémie d'influenza passe par le maintien d'une réserve d'antiviraux et d'antibiotiques en quantité suffisante pour réagir à une pandémie sévère et très répandue. De l'oseltamivir et du zanamivir sont stockés pour assurer une réponse flexible et efficace contre le virus de l'influenza et contre la possibilité d'émergence de résistance [NPFS, 2014; DH Pandemic Influenza Preparedness Team, 2011]. Le ratio oseltamivir/zanamivir n'était pas disponible dans les différentes sources d'informations consultées. En 2015, dans le Registre

national des risques d'urgence civile [Cabinet Office, 2015] du Royaume-Uni, il est indiqué que le gouvernement planifie de maintenir une réserve d'antiviraux suffisante pour traiter 50 % de la population britannique, soit plus de 33 millions de traitements [Jégou, 2009]. Il est également indiqué que l'inventaire, qui est géré par le département de la santé avec l'aide du département de santé publique [Phin *et al.*, 2014], demeurera sujet à révision en fonction des preuves scientifiques [Cabinet Office, 2015]. En 2016, le *New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group* recommandait le maintien de la réserve d'antiviraux, proposition entérinée par le ministère de la Santé et qui sera sujette à révision en 2018 ou 2019, lorsqu'une grande proportion de la réserve atteindra sa date de péremption [NERVTAG, 2016].

5.3.4 Autres pays européens

La majorité des autres pays européens possèdent des réserves d'antiviraux qui varient toutefois grandement dans leur couverture populationnelle. En 2009, selon un article de *The Guardian*, l'Autriche possédait une réserve couvrant 50 % de sa population alors que l'Italie possédait suffisamment d'antiviraux pour traiter 7 % de sa population. De même, la République tchèque, l'Espagne et la Norvège possédaient une couverture de 20 %, 25 % et 33 % de leur population, respectivement.

5.4 Océanie et Asie

L'Alliance Asie-Pacifique pour la lutte contre la grippe est une organisation composée d'experts internationaux de premier plan dans le domaine de la grippe, dans la région de l'Asie-Pacifique. L'objectif de l'Alliance Asie-Pacifique pour la lutte contre la grippe est de réduire le fardeau de la grippe en renforçant les mesures de contrôle (p. ex. constitution d'une réserve d'antiviraux, préparation pour une distribution rapide) et en stimulant la préparation en prévision d'une pandémie dans la région, de même qu'en fournissant des informations et des activités éducatives.

5.4.1 Réserve australienne

En Australie, la *National Medical Stockpile* (NMS) est une réserve stratégique de médicaments, de vaccins, d'antidotes et d'équipements protecteurs stockés en prévision de situations d'urgence de santé publique [Auditor-General, 2014]. La NMS est gérée par le Département de la Santé, qui est responsable de l'organisation et de l'inventaire avec l'aide de l'*Australian Health Protection Principal Committee of the Australian Health Ministers' Advisory Council*, alors que les gouvernements des états et territoires sont responsables de sa distribution. En 2012-13, la NMS contenait plus de 110 millions de produits pour une valeur de plus de 196 millions et dont la majorité (94 %) était associée à la préparation contre une pandémie de grippe [Auditor-General, 2014]. En 2013, le stock d'antiviraux, qui était estimé à une valeur de 157 millions, était composé d'oseltamivir et de zanamivir [Auditor-General, 2014]. La NMS comprendrait donc une quantité d'antiviraux permettant une couverture de 40 % de la population australienne [McVernon et McCaw, 2013a]. Dans son budget de 2016-17, le Département de la Santé continue de fournir un soutien financier à la NMS afin de s'assurer qu'elle contient le nécessaire en cas d'urgence de santé publique. Toutefois, il mentionne que les réformes entreprises pour améliorer l'efficacité et l'efficacité de l'exploitation et de la gestion de la réserve devront se poursuivre [Australian Government, 2016]. Des informations obtenues du bureau de la protection de la santé — section de la gestion des urgences de santé et contremesures — indiquent que le gouvernement

australien envisage de maintenir sa réserve d'antiviraux (comprenant un ratio d'oseltamivir/zanamivir de 67/33) à un niveau raisonnable pour obtenir une couverture de la population se situant entre 30 et 50 %. Il est mentionné que cette décision est basée sur des modèles mathématiques appliqués à l'Australie [McVernon et McCaw, 2013a; 2013b; 2013c].

5.4.2 Réserve néo-zélandaise

En Nouvelle-Zélande, la *National reserve supply* (NRS) a été développée pour assurer, dans la mesure du possible, aux Conseils de District en Santé et au secteur de la santé dans l'ensemble, un accès continu à des fournitures essentielles en situation d'urgence de santé publique importante ou prolongée [New Zealand Ministry of Health, 2017b]. La NRS a été initialement établie en prévision d'une pandémie de grippe, mais certains éléments (p. ex. masques) pourraient être utilisés pour toute autre urgence sanitaire. La NRS est gérée par le ministère de la Santé, qui surveille et maintient le stock, afin d'en assurer la disponibilité en situation d'urgence, en se basant sur les meilleures preuves scientifiques disponibles et sur les recommandations de l'OMS. Selon les informations publiées sur le site Web du ministère de la Santé (*page mise à jour le 20 juin 2017*), la réserve néo-zélandaise d'antiviraux actuelle se compose de 1 112 800 traitements d'oseltamivir et de 229 880 traitements de zanamivir, pour un ratio oseltamivir/zanamivir de 83/17 [New Zealand Ministry of Health, 2017a], ce qui offre une couverture antivirale calculée (à partir des données démographiques de la Nouvelle-Zélande de 2016 [Stats NZ, 2016]) d'un peu plus de 28 % de la population.

5.4.3 Réserve japonaise

Une réserve d'antiviraux contre l'influenza a également été constituée au Japon et celle-ci est gérée par le ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être, qui en fixe le stock et en distribue des parties dans les différentes préfectures japonaises. Dans le plan de préparation en prévision d'une pandémie de grippe, datant de 2007 [Inter-ministerial Avian Influenza Committee, 2007], il est indiqué que la réserve comprend 25 millions de traitements d'oseltamivir et 750 000 traitements de zanamivir, pour un ratio d'oseltamivir/zanamivir de 97/3. Selon le Plan d'action national pour une pandémie d'influenza ou de nouvelles maladies infectieuses, datant de 2013 [Japanese Government, 2013], la réserve japonaise d'antiviraux contre l'influenza devrait avoir pour objectif de contenir suffisamment de traitements antiviraux pour couvrir 45 % de la population japonaise.

5.5 Échelle mondiale

Plusieurs pays moins riches et moins développés ne possèdent pas ou peu de réserve de médicaments antiviraux. Ainsi, si une pandémie d'influenza se déclarait dans ces pays, ces derniers n'auraient pas rapidement accès à des traitements antiviraux. Ce constat a donc suscité des inquiétudes mondiales quant à la survie des populations de ces pays, mais également quant au risque de propagation accélérée de la pandémie vers d'autres pays. Par conséquent, par l'entremise de l'OMS, un stock antiviral international supplémentaire a été mis en place en 2005 pour un déploiement rapide vers des pays avec peu ou pas de réserve antivirale, dans l'espoir de limiter la propagation d'un nouveau virus grippal à la source [WHO, 2017a]. Une étude de modélisation publiée dans la revue *Nature* en 2005 démontrait qu'une telle approche de stocks internationaux pourrait permettre de diminuer les risques et qu'un stock de 3 millions de traitements antiviraux devrait être suffisant [Ferguson *et al.*, 2005]. L'OMS, qui a joué un rôle clé

dans la constitution de stockage de produits pharmaceutiques, a obtenu, en 2005, de la compagnie Hoffmann-La Roche un don de trois millions de traitements pour entreprendre la création de la réserve internationale. En janvier 2006, deux millions de traitements supplémentaires ont été versés [WHO, 2017a]. Actuellement, cette réserve est entreposée physiquement aux États-Unis et en Suisse, d'où elle peut être rapidement transportée vers un aéroport majeur et, par la suite, partout dans le Monde.

Tableau 5.2 – Proportion d'antiviraux et couverture de la population de différentes réserves nationales

Pays	Antiviraux stockés	Proportion Oseltamivir / Zanamivir		Couverture de la population	
		Date [*]	%	Date [*]	%
Canada (RNA)	oseltamivir / zanamivir	2017 [†]	75-80 / 20-25 [‡]	2017 [†]	17,5 ^{**}
États-Unis	oseltamivir / zanamivir	2009 ¹	80 / 20	2005 ²	25,0
Mexique	oseltamivir / zanamivir		N.D.	2009 ³	1,0
France	oseltamivir / zanamivir	2010 ⁴	73 / 27 [‡]	2015 ⁵	25,0 ^{ω,**}
Allemagne	oseltamivir / zanamivir	2016 ⁶	90 / 10 [‡]	2016 ⁶	20,0
Royaume-Uni	oseltamivir / zanamivir		N.D.	2014 ⁷	50,0 ^{**}
Australie	oseltamivir / zanamivir	2017 [†]	67 / 33	2017 [†]	30,0-50,0
Nouvelle-Zélande	oseltamivir / zanamivir	2017 ⁸	83 / 17 [‡]	2017 ⁸	28,0 [‡]
Japon	oseltamivir / zanamivir	2007 ⁹	97 / 3 [‡]	2013 ¹⁰	45,0

* Année correspondant à la source d'information; † information obtenue directement auprès du pays; ‡ valeur calculée par l'auteur;

** une mise à jour du pourcentage de couverture est en cours d'évaluation; ω couverture curative; N.D. : non disponible;

1 - HHS, 2009; 2 - HHS, 2005; 3 - Cordova-Villalobos *et al.*, 2017; 4 - Cour des comptes, 2010; 5 - Jégou, 2009; 6 - Robert Koch Institute, 2016; 7 - NPFS, 2014; 8 - New Zealand Ministry of Health, 2017a; 9 - Inter-ministerial Avian Influenza Committee, 2007; 10 - Japanese Government, 2013.

En résumé, à l'échelle internationale, l'OMS recommande le maintien des réserves d'antiviraux et travaille encore fortement à la constitution de réserves pour certaines régions moins bien nanties [WHO, 2017a]. Selon les informations recueillies, les différentes réserves d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe analysées seront maintenues et leur contenu sera renouvelé. Le Canada, la France et le Royaume-Uni sont présentement dans un processus d'évaluation de leur réserve d'antiviraux. En ce qui concerne le contenu, les différentes réserves analysées contiennent deux types d'INA, soit de l'oseltamivir et du zanamivir, mais dans des proportions variables allant de 67 à 97 % d'oseltamivir et de 3 à 33 % de zanamivir (tableau 5.2). Aucune explication n'est disponible sur la raison de ces variations de proportions dans les différents documents consultés, toutefois la possession de deux INA différents offre une alternative en cas de résistance et comme ces INA possèdent des modes d'administration différents, une plus grande variété de patients peut être traitée [New Zealand Ministry of Health, 2017a]. Une proportion moyenne de 80/20 (oseltamivir/zanamivir) est obtenue lorsque des pays possédant des systèmes de santé comparables à celui du Canada sont comparés. De manière similaire, le pourcentage de couverture de la population varie d'une réserve à l'autre, passant de 1,0 % à 50 % (tableau 5.2). Le manque de ressources, la superficie du territoire à couvrir, la densité de la population, le modèle mathématique employé, l'efficacité de distribution sont des facteurs parmi d'autres pouvant expliquer ces variations [WHO, 2017a; Dover *et al.*, 2016; O'Hagan *et al.*, 2015; Watson *et al.*, 2015; McVernon et McCaw, 2013a; Greer et Schanzer, 2013; Carrasco *et al.*, 2011]. Une moyenne de 30 % de couverture de la population est obtenue lorsque

des pays possédant des systèmes de santé comparables à celui du Canada sont comparés. Peu d'information est disponible quant au contenu en médicaments pédiatriques de ces réserves; seule la SNS (États-Unis) indique que 11 % de l'inventaire est constitué de traitements destinés à la population pédiatrique [Patel et Gorman, 2009].

EN BREF

Caractéristiques des réserves d'antiviraux existantes

Les réserves d'antiviraux existantes seront maintenues et renouvelées, et elles contiennent de l'oseltamivir et du zanamivir pour une couverture moyenne de 30 % de la population et une proportion moyenne oseltamivir/zanamivir de 80/20 (moyenne de pays possédant des systèmes de santé comparables à celui du Canada).

DISCUSSION

Dans cet état des connaissances, plusieurs thèmes ont été approfondis afin de guider le MSSS dans son processus décisionnel quant au maintien et au renouvellement de la RNA québécoise. Les caractéristiques des INA disponibles au Canada, leur innocuité et leur efficacité en contexte pandémique ont été examinées. De même, la couverture nécessaire et l'efficacité d'une réserve selon des modèles théoriques, l'effet d'une réserve d'antiviraux sur l'évolution d'une pandémie et les caractéristiques de différentes réserves nationales existantes ont été analysés.

Sommaire et analyse des principaux constats

Caractéristiques et innocuité des INA

Trois INA sont disponibles au Canada, soit l'oseltamivir, le zanamivir et le peramivir et seuls deux (oseltamivir et zanamivir) sont présentement inscrits sur la liste de médicaments de la RAMQ. Chacun possède un mode d'administration différent : l'oseltamivir est disponible en comprimé et suspension orale, le zanamivir se prend par inhalation alors que le peramivir s'administre par injection intraveineuse. L'oseltamivir est conseillé aux patients âgés de 1 an ou plus, le zanamivir aux patients de 7 ans et plus et le peramivir aux patients adultes (≥ 18 ans). Seul l'oseltamivir est présentement disponible sous la forme générique au Canada. Peu de résistance virale face à ces trois INA est relatée et aucune interaction médicamenteuse particulière n'est connue actuellement. Le peramivir a été homologué récemment (2017) au Canada et très peu d'études ont évalué son innocuité ou son efficacité en contexte de pandémie.

Très peu d'effets indésirables sont associés à l'usage des INA, les plus fréquents sont des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. L'usage des INA est jugé sécuritaire chez les adultes en contexte de pandémie et semble aussi être sécuritaire pour les enfants et les femmes enceintes.

Efficacité des INA en contexte de pandémie d'influenza

L'efficacité des INA en contexte pandémique a été analysée en fonction de quatre paramètres : la transmission secondaire, l'admission à l'hôpital et aux soins intensifs, la mortalité et les résultats cliniques majeurs. De plus, pour certains de ces paramètres, le moment de l'amorce du traitement avec un INA en fonction de l'apparition des symptômes a été examiné.

Transmission secondaire

À partir des études sélectionnées, aucune donnée concernant le traitement du patient zéro avec un INA ne permet de conclure à une efficacité sur la transmission secondaire dans un ménage en contexte de pandémie et cela, peu importe le moment de l'amorce du traitement. Cependant, lorsque de l'oseltamivir ou du zanamivir sont donnés en prophylaxie à des membres d'un ménage exposés au virus ou à des personnes résidant dans des lieux clos (p. ex. prison, camp militaire, école), ces INA semblent efficaces pour réduire la transmission secondaire du virus de l'influenza durant une pandémie. Toutefois, Okoli et ses collaborateurs mentionnent que bien que leurs résultats fournissent des preuves substantielles de l'efficacité de l'oseltamivir et du zanamivir sur la transmission secondaire en prophylaxie individuelle et familiale dans un ménage, aucune preuve directe ne permet d'élargir cette efficacité à une communauté ou à une

nation [Okoli *et al.*, 2014]. Dans son guide sur la gestion d'une pandémie d'influenza, l'OMS est bien consciente de cette lacune au niveau des données scientifiques et propose néanmoins l'utilisation judicieuse de médicaments antiviraux en prophylaxie à plus petite échelle (p. ex. ménages, établissements fermés ou semi-fermés), car ces mesures pourraient tout de même réduire la propagation du virus et avoir un effet global positif sur la pandémie [WHO, 2017b]. L'OMS propose donc que l'usage prophylactique soit inclus dans le plan national de préparation d'un pays tout en considérant les ressources disponibles dans ce pays.

Admission à l'hôpital ou aux soins intensifs

Selon les données des études sélectionnées, le traitement en communauté avec un INA des patients atteints du virus de l'influenza en contexte de pandémie diminue la probabilité d'une admission à l'hôpital. En outre, le traitement est plus efficace lorsqu'il est employé rapidement, soit 48 h ou moins après l'apparition des symptômes. Venkatesan et ses collaborateurs mentionnent que ce résultat revêt une certaine importance pour l'établissement de futures stratégies de stockage d'antiviraux et de traitement de la pandémie et qu'il pourrait même être pertinent pour les épidémies saisonnières, en particulier pour les patients en communauté atteints de grippe relativement grave ou ayant une comorbidité sous-jacente majeure [Venkatesan *et al.*, 2017]. Selon l'OMS, l'évaluation de la capacité occupationnelle des hôpitaux et des coûts liés à une hospitalisation sont des points à considérer lors de l'établissement d'un plan de préparation à une pandémie d'influenza [WHO, 2017b].

Pour l'admission aux soins intensifs, aucune conclusion ne peut être apportée sur l'efficacité d'un traitement avec un INA en contexte de pandémie, peu importe le moment de l'amorce du traitement. Toutefois, une tendance favorable à la prise rapide d'INA est observée pour réduire l'admission aux soins intensifs chez les femmes enceintes et les individus ayant subi une transplantation. Également, des résultats similaires ont été obtenus dans une population d'adultes et d'enfants manitobains sans condition particulière [Zarychanski *et al.*, 2010]. Toutefois, l'analyse des résultats pour l'admission aux soins intensifs est délicate puisque ces patients, pour la plupart, ont déjà reçu un traitement avec un INA ou le recevront juste avant ou dès leur admission. Il devient alors difficile de différencier les patients traités avant, durant ou après l'admission, ce qui peut influencer les résultats et les rend difficiles à interpréter.

Mortalité à l'hôpital

Selon les données des études sélectionnées, le traitement rapide avec un INA, soit 48 h ou moins après l'apparition des symptômes, réduit les risques de mortalité en cas d'infection par le virus de l'influenza en contexte de pandémie chez les adultes et semble diminuer le risque de mortalité chez les enfants. Muthuri et ses collaborateurs mentionnent que l'accent devrait être mis dans les politiques de traitement sur la nécessité de traiter rapidement avec un INA tout adulte admis à l'hôpital présentant un SAG. Cependant, plusieurs adultes avec un SAG ne sont pas hospitalisés dans les 48 h après l'apparition des symptômes; par conséquent l'usage des INA en communauté devrait également être encouragé [Muthuri *et al.*, 2014b]. Muthuri et ses collaborateurs indiquent également que ces résultats sont importants en termes de bénéfices pour la santé publique et que les décideurs devraient non seulement inclure, dans un plan de préparation en prévision d'une pandémie, des quantités et proportions d'INA que devrait contenir une réserve stratégique, mais aussi s'assurer d'inclure des politiques garantissant une distribution et un accès rapide à cette réserve afin de traiter en moins de 48 h les personnes infectées et ainsi réduire substantiellement la mortalité et les coûts sociaux [Muthuri *et al.*, 2014a].

Couverture et efficience d'une réserve d'antiviraux, analyse de modèles théoriques

Les résultats des études retenues sont relativement différents selon que les stocks d'antiviraux sont bien alloués ou non. Ces différences peuvent s'expliquer notamment par les valeurs présumées entre les études sur la proportion de patients traités avec des antiviraux, le taux d'attaque clinique et la gravité de la maladie. La proportion de couverture en antiviraux suggérée par l'ASPC aux provinces canadiennes pour leur réserve est de 17,5 % de leur population et cette couverture grimpe à 25 % lorsque s'ajoutent les antiviraux compris dans la RNSU. Avec une allocation parfaite de la réserve, la couverture proposée par l'ASPC est suffisante sur la base de plusieurs modèles mathématiques pour des scénarios pandémiques modérés (p. ex. vaccin disponible rapidement, éclosion printanière ou estivale, taux d'attaque modéré), alors qu'avec une allocation imparfaite, la réserve d'antiviraux serait insuffisante pour la plupart des modèles mathématiques analysés.

Les résultats des études économiques retenues sont relativement différents entre eux en ce qui a trait à l'efficience des réserves d'antiviraux. L'étude de Carrasco montre que, de façon générale, les réserves seraient efficaces alors que 23 % des simulations de l'étude de Watson sont en faveur de la constitution d'une réserve, ce qui inclut le résultat moyen de l'analyse [Watson *et al.*, 2015; Carrasco *et al.*, 2011]. Néanmoins, selon Watson, la possibilité d'observer une pandémie importante qui entraînerait un grand nombre de décès justifie la constitution d'une réserve d'antiviraux. La méthodologie adoptée et les variables considérées peuvent expliquer en partie ces différences.

Effets d'une réserve d'antiviraux en contexte de pandémie

Aucune étude sélectionnée ne met en doute l'avantage stratégique de posséder une réserve nationale de produits pharmaceutiques et de matériel médical en prévision d'une pandémie. Dans une étude écologique réalisée par Miller et ses collaborateurs, il a été démontré qu'un approvisionnement en INA plus élevé durant la pandémie de 2009 s'associait à une réduction de la mortalité. Dans un autre ordre d'idées, Meeyai et ses collaborateurs indiquaient dans une étude rétrospective corrélationnelle que le niveau d'achèvement d'un plan de préparation d'un pays (comprenant notamment la constitution d'une réserve) durant la pandémie de 2009 n'a eu aucune influence sur le niveau de mortalité observée dans ce même pays.

Caractéristiques des réserves d'antiviraux existantes

Les réserves d'antiviraux existantes dans différents pays seront maintenues et renouvelées selon l'information recueillie. Elles contiennent de l'oseltamivir et du zanamivir pour une couverture moyenne de 30 % de la population et une proportion moyenne oseltamivir/zanamivir de 80/20 (moyenne de pays possédant des systèmes de santé comparables à celui du Canada).

Forces et limites

Méthodologiquement, la revue de la littérature exhaustive qui a été faite est un élément fort de cet état des connaissances. En conséquence, des aspects allant des caractéristiques des antiviraux, en passant par leur efficacité et leur innocuité, pour arriver aux modèles théoriques sur l'établissement d'une réserve, à l'effet d'une réserve et à la description des réserves existantes ont pu être couverts. La qualité méthodologique des RS qui ont été sélectionnées était de moyenne à bonne, ce qui représente également une force. Cet état des connaissances, axé sur le contexte pandémique, ne possède aucun équivalent recensé dans la littérature.

Dans cette revue rapide de la littérature, un biais de sélection pour les études primaires a pu être introduit par la limitation de la recherche aux études parues ultérieurement à la recherche documentaire de la RS de Boikos. De même, un biais de sélection pourrait être dû à la limitation de la recherche à des études publiées en anglais ou français seulement. Il est important de mentionner également que toutes les RS sélectionnées indiquent que la majorité des études primaires qu'elles ont utilisées étaient des études observationnelles non randomisées, souvent en deçà de la puissance statistique requise, et qu'elles présentaient de forts risques de biais de sélection, de risques concurrents ou de publication, ainsi que plusieurs facteurs confondants. Par conséquent, les auteurs de ces RS mentionnent que les conclusions tirées de leurs analyses sont toutes à interpréter avec précaution, en conservant à l'esprit les limites méthodologiques. Il faut mentionner également que la plupart des informations sur l'efficacité des INA dans un contexte pandémique portaient sur le traitement d'infections par la souche A (H1N1)pdm09; il est donc possible que l'efficacité des INA ne soit pas semblable pour le traitement de souches pandémiques différentes.

Il n'est pas impossible que la recherche de la littérature grise n'ait pas identifié certaines sources d'informations (p. ex. rapport gouvernemental, recommandations d'agences de santé publique, plan pandémique, site Web) qui auraient pu être utiles à la description des réserves existantes. Il faut également signaler que les différents modèles théoriques sur le contenu d'une réserve ont été bâtis à l'aide d'informations relatives à un contexte pandémique spécifiques à un pays précis. Par conséquent, les résultats présentés sont à interpréter avec précaution et devront être adaptés au contexte québécois.

Enfin, l'absence, dans cet état des connaissances, d'une analyse des enjeux portant sur la gestion et la logistique d'une réserve d'antiviraux (p. ex. modalités de distribution, d'entreposage, d'acquisition, d'utilisation ou de destruction après la date de péremption) pose une limite aux conclusions puisque certains éléments (p. ex. efficacité de distribution, allocation, recyclage des INA expirés, extension de la durée de vie) pourraient influencer la décision de maintenir une réserve d'antiviraux et guider la détermination de sa composition.

CONCLUSION

Le présent état des connaissances a pour objectif de fournir au MSSS de l'information sur les médicaments antiviraux et sur les réserves d'antiviraux en prévision de pandémie de grippe afin de répondre à deux questions décisionnelles : est-ce que la réserve provinciale d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe doit être maintenue ? Et si oui, quels doivent être les antiviraux contre l'influenza qui la composent, leur proportion et leur quantité ?

Maintien d'une réserve

La décision de maintenir une réserve d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe est tributaire de plusieurs facteurs interconnectés. D'abord, l'innocuité des antiviraux entreposés est à établir et, selon les études consultées, l'usage d'INA (oseltamivir ou zanamivir) est sécuritaire chez les adultes en contexte de pandémie et semble également être sécuritaire pour les enfants et les femmes enceintes.

Ensuite, la détermination de l'efficacité de ces INA durant une pandémie est essentielle au processus de décision puisqu'en 2014, celle-ci a été mise en doute pour le traitement de la grippe saisonnière. Toutefois, l'analyse d'études réalisées en contexte pandémique montre que l'usage d'un INA en prophylaxie semble réduire la transmission secondaire du virus dans les ménages et que la prise rapide (avant le pic de réplication virale, soit 48 h ou moins suivant l'apparition des symptômes) d'un INA en communauté diminue le risque d'admission à l'hôpital. De même, l'usage d'un INA rapidement réduit les risques de mortalité à l'hôpital chez les adultes et possiblement les enfants.

Par la suite, l'efficacité associée à la constitution d'une réserve d'antiviraux est importante à la prise de décision. L'analyse d'études pharmacoéconomiques indique qu'en présence d'une pandémie importante, d'un recours fréquent aux antiviraux en contexte hospitalier et d'une bonne efficacité de ces derniers, la constitution d'une réserve d'antiviraux est efficace. Toutefois, en absence de pandémie ou lorsqu'une pandémie est de faible intensité, la constitution d'une réserve ne serait pas efficace.

Enfin, l'analyse de l'effet d'une réserve nationale d'antiviraux durant une pandémie semble indiquer que celle-ci a été utile et efficace dans plusieurs pays durant la pandémie de 2009 et une relation positive entre la quantité d'approvisionnement en antiviraux et une réduction de la mortalité a été montrée durant cette période. Cependant, plusieurs ajustements ont été proposés quant à l'utilisation d'une réserve, dont une amélioration de la distribution locale des stocks, afin d'en accélérer l'accessibilité. Précisons que selon les informations recueillies, les réserves nationales d'antiviraux existantes qui ont été analysées seront toutes maintenues.

En somme, les résultats présentés dans cet état des connaissances semblent plutôt favorables au maintien d'une réserve stratégique d'antiviraux. Cependant, l'existence d'une réserve n'est pas garante de succès sans une distribution efficace et rapide de celle-ci, afin que les traitements soient disponibles pour traiter les patients dans un délai d'efficacité de 48 h suivant l'apparition des symptômes.

Composition, proportion et taille d'une réserve d'antiviraux

Toutes les réserves nationales d'antiviraux analysées dans cet état des connaissances se composent d'oseltamivir et de zanamivir alors que le peramivir est absent, probablement en raison du fait qu'il n'a été homologué que tout récemment dans certains pays (p. ex. États-Unis en 2014; Canada en 2017) et du manque d'études sur ce produit en contexte pandémique. L'oseltamivir est toujours présent en plus grande quantité, possiblement en raison de son mode d'administration standard (comprimé ou suspension orale), de la disponibilité de doses pédiatriques (l'oseltamivir est recommandé pour les enfants de 1 an et plus; le zanamivir 7 ans et plus) et de la disponibilité d'un générique. Le zanamivir (inhalation) et le peramivir (intraveineux) offrent quant à eux des modes d'administration différents et des particularités distinctives pouvant permettre le traitement d'une plus large étendue de patients et une solution aux rares cas de résistance à l'oseltamivir. Le ratio moyen oseltamivir/zanamivir trouvé dans les différentes réserves d'antiviraux analysées est de 80/20. Très peu d'informations sur le contenu des réserves en traitements pédiatriques sont disponibles, sauf pour les États-Unis où le contenu représenterait environ 11 % de la réserve. Toutefois, aucune explication n'est avancée sur le mode d'établissement de ce pourcentage.

La taille moyenne — indiquée en pourcentage de couverture de la population — des réserves d'antiviraux analysées et provenant de pays possédant des systèmes de santé comparables à celui du Québec, est de 30 % de la population. Cependant, le calcul de la taille d'une réserve d'antiviraux dépend de plusieurs facteurs spécifiques à chaque pays ou province, tels que la taille de la population, sa densité, les ressources financières disponibles, l'efficacité de la distribution et la bonne allocation des antiviraux; ainsi que de plusieurs facteurs liés à la pandémie, dont le taux d'attaque clinique, la gravité de la maladie, le moment de l'éclosion, le délai de disponibilité d'un vaccin efficace et la proportion de patients traités avec des antiviraux. Cette spécificité de chaque région et des facteurs pandémiques se reflète bien dans la variation des couvertures proposée par les divers modèles mathématiques analysés.

En somme, les résultats présentés dans cet état des connaissances suggèrent qu'une réserve d'antiviraux au Québec devrait être composée d'oseltamivir et de zanamivir, dans une proportion de 80/20 respectivement. De plus, la réserve devrait contenir un certain nombre de doses pédiatriques. En absence de données probantes sur l'efficacité du peramivir en contexte pandémique, la décision d'inclure ou non cet antiviral dans la réserve d'antiviraux devra reposer notamment sur les résultats d'études en contexte de grippe saisonnière. La taille de la réserve, quant à elle, devra être déterminée théoriquement par l'adaptation de l'un des modèles mathématiques analysés avec des données contextuelles québécoises, tout en considérant un arrimage avec les recommandations nouvellement émises par l'ASPC.

En terminant, d'autres facteurs, non abordés ici, devront également être pris en considération quant au maintien et au renouvellement de la réserve, tels que l'analyse des pertes engendrées par l'arrivée à expiration et l'élimination des INA de la réserve. De même, la possibilité de prolonger la durée de vie des INA [FDA, 2017; Patel *et al.*, 2017], d'effectuer une rotation des stocks en fonction de la grippe saisonnière [Auditor-General, 2014] ou d'adhérer à des programmes d'échange et de remise à neuf des INA expirés [Auditor-General, 2014; ASPC, 2009b] devra être évaluée.

ANNEXE A

Thèmes couverts et PICO(TS)

Caractéristiques distinctives des INA homologués par Santé Canada

Caractéristiques et particularités des différents INA homologués par Santé Canada (p.ex. forme disponible, teneur, voie d'administration, contre-indications absolues, précautions, stabilité et conditions de conservation, disponibilité d'un générique).

Innocuité des INA

Effets indésirables associés à l'administration des inhibiteurs de la neuraminidase (INA), comparativement à un placebo ou à l'absence de traitement, dans un contexte de grippe saisonnière ou pandémique chez les adultes et les enfants — voir critères PICOTS au tableau A-1.

Efficacité des INA en contexte de pandémie

Efficacité des INA en cas d'emploi rapide, tardif ou indépendant du temps comparativement à un placebo ou à l'absence de traitement, sur la mortalité, l'hospitalisation, l'admission aux soins intensifs et la transmission virale dans un contexte de pandémie de grippe ou de souche nouvelle ou variante chez les adultes et les enfants — voir critères PICOTS au tableau A-1.

Couverture et efficience d'une réserve d'antiviraux selon des modèles théoriques

Couverture optimale d'une réserve d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe, fondée sur des modèles mathématiques publiés dans la littérature scientifique, permettant de réduire les conséquences néfastes qui y sont associées.

Efficience d'une réserve d'antiviraux en prévision d'une pandémie de grippe, fondée sur des modèles économiques publiés dans la littérature scientifique.

Effets d'une réserve d'antiviraux

Effets d'une réserve d'antiviraux durant la pandémie de grippe de 2009, rapportés dans la littérature scientifique — voir les critères PICOTS au tableau A-2.

Caractéristiques de différentes réserves d'antiviraux existantes

Caractéristiques des réserves d'antiviraux (p.ex. couverture de la population, composition, proportion des INA), contre le virus de l'influenza en prévision d'une pandémie de grippe, mises en place par les autorités fédérales, provinciales ou territoriales au Canada et dans d'autres pays au système de santé comparable et fondements scientifiques de ces caractéristiques.

Tableau A-1 — Critères PICOTS : Innocuité et efficacité des INA

PICOTS	
P : Population	Adulte et enfant dans un contexte de pandémie de grippe ou de souche nouvelle ou variante.
I : Intervention	Traitement de la grippe ou du syndrome d'allure grippale avec des inhibiteurs de la neuraminidase contre le virus de l'influenza en contexte de pandémie.
C : Comparateur	Aucun traitement antiviral ou placebo.
O : Paramètres cliniques (<i>Outcomes</i>)	Effets indésirables majeurs du traitement antiviral. Efficacité du traitement antiviral contre le virus de l'influenza sur la transmission de la maladie, sur l'hospitalisation, sur l'admission aux soins intensifs et sur la mortalité. Effets d'un traitement rapide ou tardif.
T : Moment de la mesure / Durée du suivi	Du début à la fin de la pandémie de grippe / Du diagnostic à la résolution des symptômes.
S : Contexte organisationnel de l'intervention	Aucune restriction.

Tableau A-2 — Critères PICOTS : Effets d'une réserve d'antiviraux

PICOTS	
P : Population	Population générale dans un contexte de pandémie de grippe ou de souche nouvelle ou variante.
I : Intervention	Usage d'une réserve d'antiviraux contre le virus de l'influenza.
C : Comparateur	Absence de réserve d'antiviraux contre le virus de l'influenza.
O : Paramètres cliniques	Efficacité de la réserve d'antiviraux contre le virus de l'influenza sur la résolution de la pandémie (p.ex. résolution de la pandémie, taux de mortalité, coût socio-économique).
T : Moment de la mesure / Durée de suivi	Du début à la fin de la pandémie de grippe.
S : Contexte organisationnel de l'intervention	Aucune restriction.

ANNEXE B

Stratégies de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

MEDLINE (OvidSP)

Date de la recherche : 29 mai 2017

Limites : 2002 - ; anglais et français

- #1 (influenza* OR flu).ti,ab
- #2 pandemic*.ti,ab
- #3 *zanamivir/ OR *oseltamivir/ OR *neuraminidase/ai [antagonists & inhibitors]
- #4 (((neuraminidase OR na) ADJ inhibitor*) OR laninamivir OR oseltamivir OR tamiflu OR peramivir OR rapivab OR zanamivir OR relenza).ti,ab
- #5 3 OR 4
- #6 (antivir* OR anti-vir*).ti,ab
- #7 strategic stockpile/
- #8 (stock* OR supply OR supplies OR preparedness).ti,ab
- #9 7 OR 8
- #10 (drug* ADJ1 stockpil*).ti,ab
- #11 ((5 OR 6) AND 9) OR 10
- #12 1 AND 2 AND 11
- #13 exp treatment outcome/
- #14 (complication* OR clinical effect* OR efficacy OR risk*).ti OR ((adverse* ADJ3 (event* OR effect* OR reaction* OR outcome*)) OR side effect* OR safety OR tolerability OR harm* OR benefit* OR effectiveness OR clinical efficacy OR mortality OR survival).ti,ab
- #15 13 OR 14
- #16 1 AND 5 AND 15
- #17 exp animals/ NOT humans/
- #18 16 NOT 17
- #19 18 NOT 12

- #20 (exp guidelines as topic/ OR exp practice guidelines as topic/ OR guideline.pt OR exp health planning guidelines/ OR practice guideline.pt OR exp consensus/ OR consensus development conference, NIH.pt OR consensus development conference.pt OR exp consensus development conferences, NIH as topic/ OR exp consensus development conferences as topic/ OR exp critical pathways/ OR clinical conference.pt OR exp algorithms/ OR exp review literature as topic/ OR exp meta-analysis as topic/ OR exp meta-analysis/ OR meta-analysis.pt OR exp technology assessment,biomedical/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR practice parameter* OR (best ADJ3 practice*) OR evidence base* OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ3 pathway*) OR (critical ADJ3 pathway*) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab OR (review.pt AND ((medline OR pubmed) AND (cochrane OR embase OR cinahl OR psycinfo)).ti,ab)) NOT (case reports.pt OR comment.pt OR editorial.pt OR letter.pt)
- #21 19 AND 20
- #22 19 NOT 21

Embase (OvidSP)

Date de la recherche : 29 mai 2017

Limites : 2002 - ; anglais et français, « Exclude MEDLINE Journals »

- #1 ilInfluenza* OR flu).ti,ab
- #2 pandemic*.ti,ab
- #3 *zanamivir/ OR *oseltamivir/
- #4 (((neuraminidase OR na) ADJ inhibitor*) OR laninamivir OR oseltamivir OR tamiflu OR peramivir OR rapivab OR zanamivir OR relenza).ti,ab
- #5 3 OR 4
- #6 (antivir* OR anti-vir*).ti,ab
- #7 (stock* OR supply OR supplies OR preparedness).ti,ab
- #8 (drug* ADJ1 stockpil*).ti,ab
- #9 ((5 OR 6) AND 7) OR 8
- #10 1 AND 2 AND 9
- #11 exp treatment outcome/
- #12 (complication* OR clinical effect* OR efficacy OR risk*).ti OR ((adverse* ADJ3 (event* OR effect* OR reaction* OR outcome*)) OR side effect* OR safety OR tolerability OR harm* OR benefit* OR effectiveness OR clinical efficacy OR mortality OR survival).ti,ab
- #13 11 OR 12
- #14 1 AND 5 AND 13

- #15 exp animal/ NOT human/
- #16 14 NOT 15
- #17 16 NOT 10
- #18 (exp practice guideline/ OR health care planning/ OR consensus/ OR algorithm/ OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/ OR meta-analysis/ OR "meta analysis (topic)"/ OR biomedical technology assessment/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR practice parameter* OR (best ADJ3 practice*) OR evidence base* OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ3 pathway*) OR (critical ADJ3 pathway*) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab.) NOT (case report/ OR editorial/ OR letter/ OR news/ OR newspaper article/)
- #19 17 AND 18
- #20 17 NOT 19

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database

Date de la recherche : 29 mai 2017

Limites : 2002 - ; anglais et français

- #1 (((neuraminidase OR na) ADJ inhibitor*) OR laninamivir OR oseltamivir OR tamiflu OR peramivir OR rapivab OR zanamivir OR relenza).ti,ab,hw,kw

Littérature grise

Date de la consultation des sites : mars 2017 – septembre 2017

International

Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>)

HTAi (<http://vortal.htai.org/?q=home>)

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (<http://www.inahta.org/>)

World Health Organization (<http://www.who.int/en/>)

European Centre for Disease Prevention and Control (<https://ecdc.europa.eu/en>)

Asia-Pacific Alliance for the Control of Influenza (<http://www.apaci.asia/>)

Association of Southeast Asian Nations (<http://asean.org/>)

Canada

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) (<https://www.cadth.ca/fr/>)

Agence de la santé publique du Canada (ASPC) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/>)

Institute of Health Economics (IHE) (<https://www.ihe.ca/>)

Ministry of Health – Alberta (<http://www.health.alberta.ca/>)
Ministry of Health – Colombie-Britannique
(<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/governments/organizational-structure/ministries-organizations/ministries/health>)
Santé Î.-P.-É. – Île-du-Prince-Édouard (<https://www.princeedwardisland.ca/fr/sujet/sante-i-p-e>)
Ministère de la Santé, Aînés et Vie active – Manitoba
(<https://www.gov.mb.ca/health/index.fr.html>)
Ministère de la Santé – Nouveau-Brunswick
(<http://www2.gnb.ca/content/gnb/fr/ministeres/sante.html>)
Department of Health and Wellness – Nouvelle-Écosse (<https://novascotia.ca/dhw/>)
Ministère de la Santé et des Soins de longue durée – Ontario
(<http://www.health.gov.on.ca/fr/default.aspx>)
Ministère de la Santé et des Services sociaux – Québec (<http://www.msss.gouv.qc.ca/>)
Ministry of Health – Saskatchewan (<http://www.saskatchewan.ca/government/government-structure/ministries/health>)
Department of Health and Community Services – Terre-Neuve-et-Labrador
(<http://www.health.gov.nl.ca/health/>)
Department of Health and Social Services – Yukon (<http://www.gov.yk.ca/services/hss.html>)
Ministère de la Santé et des Services sociaux – Territoire du Nord-Ouest (T.N.-O.)
(<http://www.hss.gov.nt.ca/fr>)

États-Unis

National Guideline Clearinghouse (<https://guideline.gov/>)
Agency for Healthcare Research and Quality (<https://www.ahrq.gov/>)
Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/>)
U.S. Department of Health and Human Services (<https://www.hhs.gov/>)
Strategic National Stockpile (SNS) (<https://www.cdc.gov/phpr/stockpile/index.htm>)
Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise
(<https://www.phe.gov/Preparedness/mcm/phemce/Pages/default.aspx>)
Biomedical Advanced Research and Development Authority
(<https://www.phe.gov/about/BARDA/Pages/default.aspx>)

Mexique

Secretaría de Salud (<http://www.salud.gob.mx/>)

France

Haut Conseil de la santé publique (HCSP) (<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Hcsp>)
Haute Autorité de Santé (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil)
Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires
(<http://eprus.santepubliquefrance.fr/>)
Santé publique France (<http://www.santepubliquefrance.fr/>)
RISQUES – Prévention des risques majeurs (<http://www.gouvernement.fr/risques/pandemie-grippale>)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
(<http://ansm.sante.fr/>)

Ministère des Solidarités et de la Santé (<http://solidarites-sante.gouv.fr/>)

Allemagne

Robert Koch Institute (http://www.rki.de/EN/Content/Institute/institute_node.html)

Federal Ministry of Health (<http://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/en.html>)

Royaume-Uni

GOV.UK (<https://www.gov.uk/>)

Department of Health (<https://www.gov.uk/government/organisations/department-of-health>)

Centre for Reviews and Dissemination (<https://www.york.ac.uk/crd/>)

National Health Service (NHS) (<https://www.nhs.uk/pages/home.aspx>)

NHS England (<https://www.england.nhs.uk/>)

National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>)

New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group
(<https://www.gov.uk/government/groups/new-and-emerging-respiratory-virus-threats-advisory-group>)

Australie

National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)

Australian Government Department of Health (<https://www.health.gov.au/>)

National Medical Stockpile (NMS)

(http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pubhlth-strateg-bio-factsht_stckpile.htm)

Australian National Audit Office (ANAO) (<https://www.anao.gov.au/>)

Australian Indigenous HealthInfoNet (<http://www.healthinfonet.ecu.edu.au/>)

Queensland Health (<https://www.health.qld.gov.au/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection/diseases/influenza/pandemic>)

Nouvelle-Zélande

New Zealand Ministry of Health (<http://www.health.govt.nz/>)

National reserve supply (NRS) (<http://www.health.govt.nz/our-work/emergency-management/national-reserve-supplies>)

Japon

Cabinet Secretariat (<http://www.cas.go.jp/>)

Ministry of Health, Labour and Welfare (<http://www.mhlw.go.jp/english/index.html>)

Ministry of Foreign Affairs of Japan (<http://www.mofa.go.jp/index.html>)

Autre site consulté

Google (<https://www.google.ca/>)

ANNEXE C

Critères de sélection des publications

Tableau C-1 – Critères d’inclusion et d’exclusion des publications traitant de l’innocuité ou de l’efficacité des INA, de la couverture, de l’efficience ou des effets d’une réserve d’antiviraux

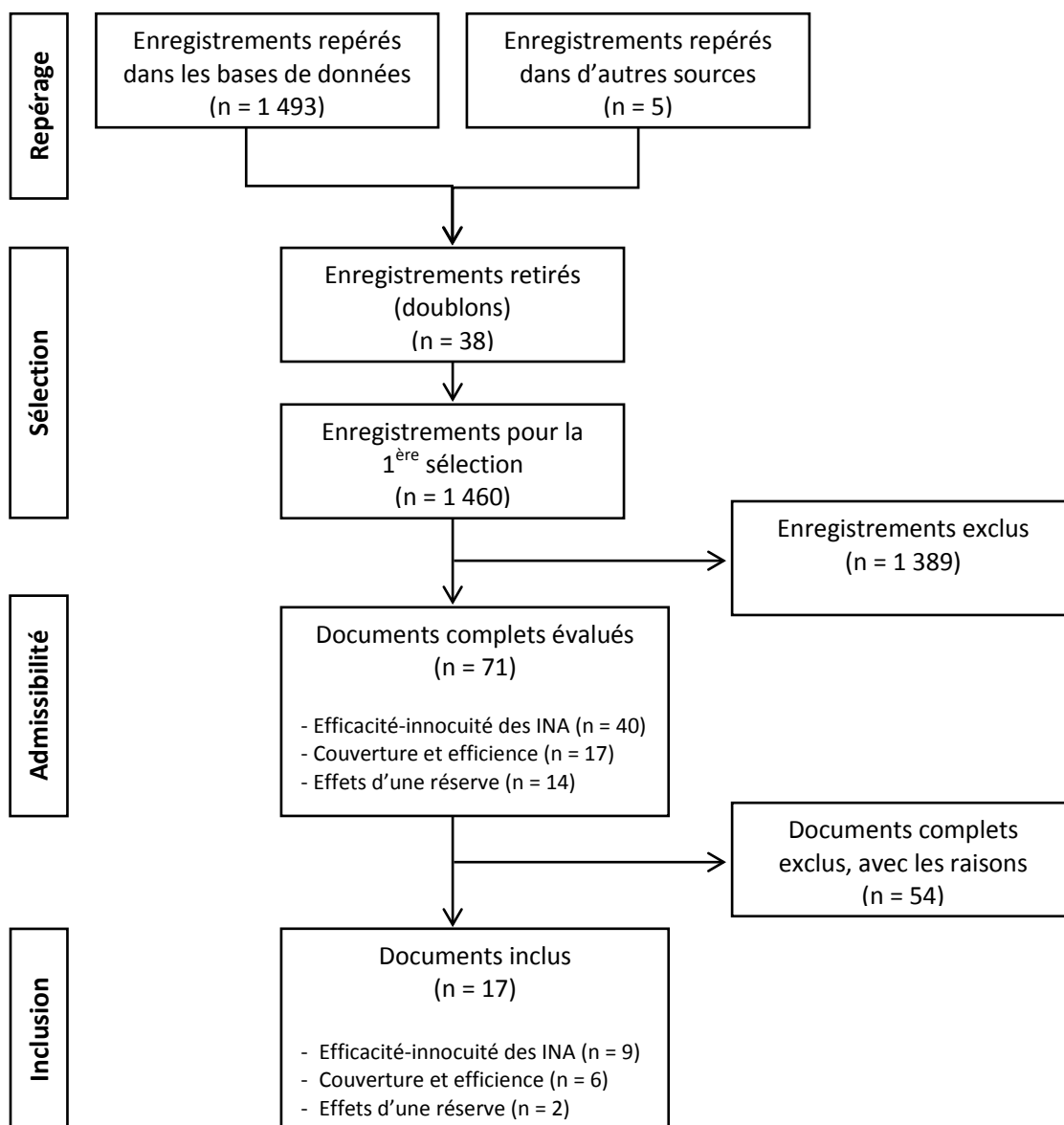
CRITÈRES D’INCLUSION	
POPULATION	Population en général (enfants et adultes).
INTERVENTION	Innocuité : Traitement de la grippe ou du syndrome d’allure grippale avec des inhibiteurs de la neuraminidase contre le virus de l’influenza. Efficacité : Traitement de la grippe ou du syndrome d’allure grippale avec des inhibiteurs de la neuraminidase contre le virus de l’influenza en contexte de pandémie ou de souche nouvelle ou variante. Couverture et efficience : Constitution d’une réserve d’antiviraux contre le virus de l’influenza en prévision d’une pandémie de grippe. Effets d’une réserve : Usage d’une réserve d’antiviraux contre le virus de l’influenza.
RÉSULTATS	- Efficacité du traitement antiviral contre le virus de l’influenza sur la transmission de la maladie, sur l’hospitalisation, sur l’admission aux soins intensifs et sur la mortalité. - Innocuité du traitement antiviral contre le virus de l’influenza. - Efficacité de la réserve d’antiviraux contre le virus de l’influenza sur la résolution de la pandémie (p.ex. résolution de la pandémie, taux de mortalité, coût socio-économique). - Analyse du coût versus l’efficacité de la constitution d’une réserve d’antiviraux contre le virus de l’influenza en prévision d’une pandémie de grippe.
CONTEXTE D’INTERVENTION	Tous.
DATE DE PUBLICATION	Innocuité et efficacité : 1er janvier 2014 – 29 mai 2017. Couverture et efficience : 1er janvier 2010 – 29 mai 2017. Effet d’une réserve : 1er janvier 2002 – 29 mai 2017.
TYPES DE PUBLICATION	Innocuité et efficacité : Revue systématique, méta-analyse, ECRA, études quasi-expérimentales, études observationnelles, rapport d’ÉTS, étude cout-bénéfice. Couverture et efficience et effet d’une réserve : Revue systématique, méta-analyse, rapport d’ÉTS, étude cout-bénéfice, modèle mathématique.

CRITÈRES D'EXCLUSION	
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Publications jugées de mauvaise qualité selon les grilles d'évaluation retenues.
LANGUE	Publications dans une autre langue que le français ou l'anglais.
THÈMES	- Logistique entourant une réserve d'antiviraux (p. ex. les modalités d'entreposage des antiviraux, leur utilisation ou leur destruction après la date de péremption). - Recours à la réserve d'antiviraux en cas de grippe saisonnière. - Autres moyens de lutter contre une pandémie de grippe, pouvant constituer une réserve (vaccins, masques, etc.). - Gestion et déploiement d'une réserve d'antiviraux.

ANNEXE D

Sélection des publications traitant de l'efficacité ou de l'innocuité des INA, de la couverture, de l'efficacité ou de l'effet d'une réserve d'antiviraux

Figure C-1 — Diagramme de flux



ANNEXE E

Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques

Tableau E-1 – Évaluation des RS - Grille R-AMSTAR détaillée (évaluateurs 1 (SG) et 2 (FSP))

	Boikos <i>et al.</i> , 2017		Heneghan <i>et al.</i> , 2016		Hsu <i>et al.</i> , 2012		Muthuri <i>et al.</i> , 2014a		Muthuri <i>et al.</i> , 2014b		Okoli <i>et al.</i> , 2014		Venkatesan <i>et al.</i> , 2017	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	4	3	4	4	4	4	4	1	4	4	4	1
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	3	3	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	4	4	4	4	4	3	4	3	4	4	4	3	4
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	3	2	4	4	1	1	4	3	1	1	2	2	1	1
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	1	1	4	4	1	1	4	4	4	4	4	2	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	4	4	1	3	4	3	4	4	1	3	4	4	1	3
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	4	4	3	2	4	4	3	4	1	4	3	3	1	4
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	1	1	4	4	4	4	4	4	4	2	4	4	4	2
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	3	2	3	3	2	2	4	4	4	1	4	4	4	1
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	3	3	2	4	4	4	2	4	2	4	2	4	3
Total	35	32	37	36	35	33	42	41	34	30	41	37	34	31
Pourcentage moyen	68,2 %		77,3 %		69,7 %		92,4 %		63,6 %		84,8 %		65,2 %	
Qualité méthodologique	Moyenne		Bonne		Moyenne		Bonne		Moyenne		Bonne		Moyenne	

Tableau E-2 – Évaluation de la qualité méthodologique des études de cohorte rétrospectives – grille CASP-Cohortes (évaluateurs #1 (SG) et #2 (FSP))

Questions		Wolkewitz et Schumacher, 2016		Huang <i>et al.</i> , 2015	
		#1	#2	#1	#2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	1	0	0
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	1	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	1	0
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	1	1	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	1	1	1	1
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	1	1	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	1	0	0
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0	0	0	0
10	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	0	1	1	1
11	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	1	1	1
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	Données démontrant qu'un ajustement pour les biais de survie est important		Données démontrant une différence SS favorisant l'usage rapide des INA pour réduire la mortalité	
Considération éthique et conflits d'intérêts		MW and MS are academic partners in the European Union's Innovative Medicines Initiative (IMI) funded COMBACTE (Combatting Bacterial Resistance in Europe) project (grant No 115523) which cooperates with partners from the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. MW and MS have not received any support from industrial companies for the submitted work and have neither financial nor non-financial interests that may be relevant to the submitted work.		Aucun	
Total de « oui » (items 1 à 5b)*		5	5	3	2
Évaluation de la qualité méthodologique*		Bonne		Faible	

* La qualité méthodologique est établie à partir des réponses aux questions 1 à 5a/b. Pour que l'essai puisse être considéré de :
qualité méthodologique bonne, la réponse aux questions 1 à 5a/b doit être « oui »; qualité méthodologique moyenne, la réponse à 4 de ces 5 questions doit être « oui »; qualité méthodologique faible, la réponse à 2 ou 3 de ces 5 questions doit être « oui »; qualité méthodologique très faible, la réponse à une question ou moins de ces 5 questions doit être « oui ».

Tableau E-3 – Évaluation des modèles mathématiques – grille non validée inspirée de la grille CASP-évaluation économique et de l'appendice 3 de Philips *et al.*, 2004 (évaluateurs 1 (MEB) et 2 (SG))

	Carrasco <i>et al.</i> , 2011		Dover <i>et al.</i> , 2016		Greer et Schanzer, 2013		McVernon et McCaw, 2013		O'Hagan <i>et al.</i> , 2015	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2.1 Est-ce que les sources de données sont bien spécifiées ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2.2 Est-ce que la qualité des sources de données s'a été évaluée ?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3. Est-ce que le type de modèle est approprié ?	1	1	1	1	1	1	1	1	r.p.	0
4. Est-ce que les états de santé et les transitions reflètent bien le processus biologique de la maladie ?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
5. Est-ce que les principaux facteurs qui ont de l'impact sur les paramètres à l'étude sont considérés ?	1	1	r.p.	1	1	1	r.p.	1	r.p.	1
6. Est-ce que la présentation et la discussion des résultats répondent aux préoccupations du lecteur ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7.1 Est-ce que des analyses de sensibilité ou d'autres scénarios ont été effectuées de façon appropriée ? Est-ce que des analyses probabilistes sont effectuées ?	r.p.	0	r.p.	1	r.p.	0	1	1	r.p.	0
7.2 Est-ce que les analyses de sensibilité manquantes, le cas échéant, ont été justifiées ?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.1 Est-ce que le modèle a déjà été utilisé par le passé ?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
8.2 Est-ce que les résultats contre-intuitifs sont explicités et justifiés ?	n.d.	0	1	1	n.d.	0	0	0	n.d.	0
8.3. Est-ce que les résultats du modèle ont été comparés à ceux des modèles précédents et est-ce que les différences ont été expliquées le cas échéant ?	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
9. Est-ce que les résultats sont généralisables à notre contexte ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1 : oui; 0 : non; n.d. : non disponible; r.p. : répond en partie aux attentes.										

**Tableau E-4 – Évaluation de la qualité méthodologique des études économiques - grille CASP-
évaluation économique avec certains ajouts provenant de Philips *et al.*, 2004
(évaluateurs #1 (MEB) et #2 (SG))**

Questions		Carrasco <i>et al.</i> , 2011		Watson <i>et al.</i> , 2017	
		#1	#2	#1	#2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1
2	A-t-on une description complète des solutions de rechange?	1	1	1	1
3	L'article démontre-t-il l'efficacité du programme?	1	1	1	1
4	Les effets de l'intervention ont-ils été déterminés, mesurés et valorisés comme il se doit?	1	1	1	1
5	A-t-on déterminé, mesuré au moyen des bonnes unités et valorisés de façon vraisemblable toutes les ressources et tous les coûts importants et pertinents, et ce, pour chaque solution envisagée?	1	1	0	0
6	Les auteurs ont-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront (actualisation ²¹)?	1	1	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Les auteurs ont-ils procédé à une analyse différentielle des conséquences et du coût des solutions de rechange?	1	1	1	1
9	Les auteurs se sont-ils livrés à une analyse de sensibilité en bonne et due forme?	0	0	0	0
10	Le programme aura-t-il la même efficacité dans votre milieu?	1	1	1	1
11	Les coûts sont-ils transposables dans votre milieu?	1	1	NSP	0
12	La mise en place du programme dans votre milieu vaut-elle la peine?	1	1	1	1
1 : oui; 0 : non; NSP : ne sait pas.					

²¹ Procédure mathématique qui ramène à la valeur d'aujourd'hui les coûts et les conséquences cliniques qui se produisent à différents moments à l'aide du taux d'actualisation.

ANNEXE F

Valeurs des différents paramètres considérés dans les modèles mathématiques retenus

Tableau F-1 – Synthèse des différents paramètres considérés dans les études retenues

	<i>Carrasco et al., 2011</i>	<i>Dover et al., 2016</i>	<i>Greer et Schanzer, 2013</i>	<i>McVernon et McCaw, 2013a</i>	<i>O'Hagan et al., 2015</i>
Transmission (probabilité, taux d'attaque)	Équation	Prob. : 2,5 %; Taux : 30,2 % (H1N1) Prob. : 3,5 %; Taux : n.d. (1918)	Taux : 36 %	N.D.	Taux : 20 % à 30 %
Gravité de la maladie	non	RC : 1 (H1N1) RC : 7,25 (1918)	non	Prob hospit. : 0,1 % à 100 %	Prob hospit. : 1,05 % à 4 %
R₀	Uniforme (1,4 , 3,9)	1,42 (H1N1) 2,08 (1918)	1,6 (1,3 à 2)	1,05 à 1,7	non
Usage non optimal des stocks d'antiviraux	30 %	non	Automne-hiver : 50 % Printemps : 68 %	non	40 %
Proportion de patients traités avec antiviraux	< 50 % (la proportion de traitement n'est pas spécifiée dans l'article)	<3,21 % (dépend du moment de la vaccination et du risque du patient)	Estimation INESSS ^a 30 % à 42 %	50 %	Estimation INESSS Communauté ^b : de 4,5 % à 21 % Hospitalisés ^c : 0,5 % à 4 %
Proportion de personnes susceptibles recevant une prophylaxie	Référence : non Scénario avec 10 %	non	non	2 scénarios le considèrent	10 %
Vaccination	oui	oui	oui	oui	non
Moment de la vaccination	6 à 8 mois	Immédiate ou pic de l'épidémie	Uniforme(3, 6) (en mois)	Semaine 18 (~4 mois)	non
Doses de vaccins administrées par jour / % pop	20 % à 40 %	60 000 par jour	De 26 % à 75 % selon l'âge	107 143 par jour	non
Saisonnalité	Oui (↑ transmission en hiver)	non	Automne-hiver ou printemps	non	non

1918 : pandémie de 1918; H1N1 : pandémie H1N1 de 2009; prob. : probabilité d'être exposé considérant le contact avec une personne infectée; prob hospit : probabilité d'hospitalisation; N.D. : non disponible; R₀ : taux de reproduction de base; RC : utilisé comme rapport de cotes pour ajuster les paramètres de transition de consultation, de décès et d'hospitalisation; Taux : Taux d'attaque.

a Proportion de patients symptomatiques (60 %) multipliée par la proportion de ceux qui iront consulter (50 % à 70 %).

b Proportion de patients symptomatiques (50 %) multipliée par la proportion de ceux qui iront consulter (60 %) et par la proportion de patients diagnostiqués et qui reçoivent un traitement dans la communauté (15 % ou 70 %).

c Proportion de patients hospitalisés (1,05 % à 4 %) multipliée par la proportion de patients diagnostiqués et qui reçoivent un traitement (50 % ou 100 %).

RÉFÉRENCES

- Adisasmito W, Chan PK, Lee N, Oner AF, Gasimov V, Aghayev F, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: Analysis of a Global Patient Registry. *J Infect Dis* 2010;202(8):1154-60.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Plan canadien de lutte contre la pandémie d'influenza dans le secteur de la santé : utilisation des médicaments antiviraux durant une pandémie. Ottawa, ON : ASPC; 2009a. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cpip-pclpci/assets/pdf/annex_e-fra.pdf.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Réserve nationale stratégique d'urgence [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2015b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/mesures-interventions-urgence/reserve-nationale-strategique-urgence.html> (consulté le 20 juillet 2017).
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Préparation du Canada en cas de grippe pandémique. Guide de planification pour le secteur de la santé. Ottawa, ON : ASPC; 2015a. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclpci/assets/pdf/report-rapport-2015-fra.pdf>.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Rapport sur les options pour la gestion de la Réserve nationale d'antiviraux [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2009b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/h1n1/rapport-options-gestion-reserve-nationale-antiviraux.html>.
- Anderson RM et May RM. *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. New York, NY : Oxford University Press; 1991.
- Aoki FY, Allen UD, Stiver HG, Evans GA. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners 2012/2013. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012;23(4):e79-92.
- Atkins CY, Patel A, Taylor TH Jr, Biggerstaff M, Merlin TL, Dulin SM, et al. Estimating effect of antiviral drug use during pandemic (H1N1) 2009 outbreak, United States. *Emerg Infect Dis* 2011;17(9):1591-8.
- Auditor-General. *Management of the National Medical Stockpile*. Canberra, Australie : Australian National Audit Office (ANAO), Department of Health; 2014. Disponible à : https://www.anao.gov.au/sites/g/files/net3416/f/AuditReport_2013-2014_53.pdf (consulté le 21 juillet 2017).
- Australian Government. *Budget 2016-2017 - Health Portfolio*. Canberra, Australie : Commonwealth of Australia (Department of Health); 2016. Disponible à : [http://www.health.gov.au/internet/budget/publishing.nsf/Content/2016-2017_Health_PBS_sup1/\\$File/2016-17_Health_PBS_0.0_Complete.pdf](http://www.health.gov.au/internet/budget/publishing.nsf/Content/2016-2017_Health_PBS_sup1/$File/2016-17_Health_PBS_0.0_Complete.pdf).
- Belshe RB. The origins of pandemic influenza—Lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005;353(21):2209-11.
- Berera D et Zambon M. Antivirals in the 2009 pandemic – Lessons and implications for future strategies. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(Suppl 3):72-9.
- Bhatia A et Kast RE. How influenza's neuraminidase promotes virulence and creates localized lung mucosa immunodeficiency. *Cell Mol Biol Lett* 2007;12(1):111-9.
- Boikos C, Caya C, Doll MK, Kraicer-Melamed H, Dolph M, Delisle G, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: A systematic review of the literature, 2009-15. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(6):1556-73.

- Bundesministeriums für Gesundheit. Zu Einsatz und Einlagerung des Medikamentes Tamiflu®. Berlin, Allemagne : Bundesministerium für Gesundheit; 2013. Disponible à : <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/132/1713202.pdf> (consulté le 20 juillet 2017).
- Cabinet Office. National Risk Register of Civil Emergencies – 2015 edition. Londres, Angleterre : Cabinet Office; 2015. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/collections/national-risk-register-of-civil-emergencies> (consulté le 20 juillet 2017).
- Canadell L, Martin-Loeches I, Diaz E, Treffer S, Grau S, Yebenes JC, et al. Degree of adherence to recommended antiviral treatment during the pandemic and post-pandemic periods of influenza A(H1N1)pdm09 in 148 intensive care units in Spain. *Med Intensiva* 2015;39(4):222-33.
- Carcione D, Giele CM, Goggin LS, Kwan KS, Smith DW, Dowse GK, et al. Secondary attack rate of pandemic influenza A(H1N1) 2009 in Western Australian households, 29 May-7 August 2009. *Euro Surveill* 2011;16(3)
- Carrasco LR, Lee VJ, Chen MI, Matchar DB, Thompson JP, Cook AR. Strategies for antiviral stockpiling for future influenza pandemics: A global epidemic-economic perspective. *J R Soc Interface* 2011;8(62):1307-13.
- Chan PK, Lee N, Zaman M, Adisasmito W, Coker R, Hanshaoworakul W, et al. Determinants of antiviral effectiveness in influenza virus A subtype H5N1. *J Infect Dis* 2012;206(9):1359-66.
- Chao Y-S et Spry C. The use of antivirals for influenza prophylaxis: A review of the clinical effectiveness. Rapid Response report: Summary with critical appraisal. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2017. Disponible à : <https://www.cadth.ca/fr/les-antiviraux-en-prophylaxie-de-la-grippe-efficacite-clinique>.
- Chowell G, Echevarria-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Fernandez-Garate I, et al. Epidemiological characteristics and underlying risk factors for mortality during the autumn 2009 pandemic wave in Mexico. *PLoS One* 2012;7(7):e41069.
- Committee of Public Accounts. Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu. Londres, Angleterre : House of Commons; 2013. Disponible à : <https://publications.parliament.uk/pa/cm201314/cmselect/cmpublicacc/295/295.pdf> (consulté le 22 août 2017).
- Cordova-Villalobos JA, Macias AE, Hernandez-Avila M, Dominguez-Cherit G, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Ponce de Leon-Rosales S. The 2009 pandemic in Mexico: Experience and lessons regarding national preparedness policies for seasonal and epidemic influenza. *Gac Med Mex* 2017;153(1):102-10.
- Cour des comptes. L'utilisation des fonds mobilisés pour la lutte contre la pandémie grippale A(H1N1)v. Paris, France : Cour des comptes; 2010. Disponible à : https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/59342_grippe_A_H1N1.pdf (consulté le 20 juillet 2017).
- Department of Health and Ageing. Review of Australia's Health Sector Response to Pandemic (H1N1) 2009: Lessons identified. Canberra, Australie : Australian Government Department of Health and Ageing; 2011. Disponible à : <https://www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/review-2011-l/%24File/lessons%20identified-oct11.pdf> (consulté le 24 août 2017).
- DH Pandemic Influenza Preparedness Team. UK influenza pandemic preparedness strategy 2011. Londres, Angleterre : Department of Health; 2011. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213717/dh_131040.pdf (consulté le 20 juillet 2017).

- Dietz K. Reproduction number. Dans : Armitage P et Colton T, réd. Encyclopedia of biostatistics. 2^e éd. Chichester, Royaume-Uni : John Wiley and Sons; 2005.
- Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015;385(9979):1729-37.
- Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, Yardley IE. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: Public health surveillance study. *BMJ* 2009;339:b5213.
- Dover DC, Kirwin EM, Hernandez-Ceron N, Nelson KA. Pandemic Risk Assessment Model (PRAM): A mathematical modeling approach to pandemic influenza planning. *Epidemiol Infect* 2016;144(16):3400-11.
- Dubar G, Azria E, Tesniere A, Dupont H, Le Ray C, Bagnon T, et al. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS One* 2010;5(10):e13112.
- Elbe S, Roemer-Mahler A, Long C. Medical countermeasures for national security: A new government role in the pharmaceuticalization of society. *Soc Sci Med* 2015;131:263-71.
- Ergönül O, Alan S, Ak O, Sargin F, Kántürk A, Gündüz A, et al. Predictors of fatality in pandemic influenza A (H1N1) virus infection among adults. *BMC Infect Dis* 2014;14:317.
- Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006;442(7101):448-52.
- Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005;437(7056):209-14.
- Ferraris O, Escuret V, Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Morfin F. Intérêts des inhibiteurs de la neuraminidase dans la prise en charge des infections dues aux virus influenza. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58(2):e69-78.
- Fielding JE, Kelly HA, Mercer GN, Glass K. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: Duration is affected by severity, but not age. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8(2):142-50.
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60(1):1-24.
- Food and Drug Administration (FDA). Expiration dating extension [site Web]. Emergency Preparedness and Response. Silver Spring, MD : FDA, U.S. Department of Health and Human Services; 2017. Disponible à : <https://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism/MedicalCountermeasures/MCMLegalRegulatoryandPolicyFramework/ucm411446.htm> (consulté le 25 août 2017).
- France AM, Jackson M, Schrag S, Lynch M, Zimmerman C, Biggerstaff M, Hadler J. Household transmission of 2009 influenza A (H1N1) virus after a school-based outbreak in New York City, April-May 2009. *J Infect Dis* 2010;201(7):984-92.
- Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: Secondary analysis of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(6):654-62.
- Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005;11(9):1355-62.
- Gavalda J, Cabral E, Alonso E, Perez-Romero P, Perez A, Quintero J, et al. Influenza A H1N1/2009 infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2012;14(6):584-8.

- Giesecke J. Modern infectious disease epidemiology. 2^e éd. Londres, Angleterre : Arnold; 2002.
- GlaxoSmithKline. Monographie de produit : RELENZA®. Antiviral. Mississauga, ON : GlaxoSmithKline Inc.; 2011. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00026331.PDF.
- Goldstein E, Cowling BJ, O'Hagan JJ, Danon L, Fang VJ, Hagy A, et al. Oseltamivir for treatment and prevention of pandemic influenza A/H1N1 virus infection in households, Milwaukee, 2009. *BMC Infect Dis* 2010;10:211.
- Greer AL et Schanzer D. Using a dynamic model to consider optimal antiviral stockpile size in the face of pandemic influenza uncertainty. *PLoS One* 2013;8(6):e67253.
- Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: History of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008;8(2):165-78.
- Gutierrez-Mendoza LM, Schwartz B, Mendez de Lira JdJ, Wirtz VJ. Oseltamivir storage, distribution and dispensing following the 2009 H1N1 influenza outbreak in Mexico. *Bull World Health Organ* 2012;90(10):782-7.
- Hagerman A, Posfay-Barbe KM, Duppenhaler A, Heininger U, Berger C. Clinical characteristics and outcomes in children hospitalised with pandemic influenza A/H1N1/09 virus infection – A nationwide survey by the Pediatric Infectious Diseases Group of Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14171.
- Halloran E. Secondary attack rate. Dans : Armitage P et Colton T, réd. *Encyclopedia of biostatistics*. 2^e éd. Chichester, Royaume-Uni : John Wiley and Sons; 2005.
- Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Pandémie grippale : utilisation et dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux (avis et rapport). Paris, France : HCSP; 2011. Disponible à : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=203> (consulté le 25 août 2017).
- Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: A systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess* 2016;20(42):1-242.
- Henry B, Marra F, Foggin T. Logistics of antiviral distribution. British Columbia's Pandemic Influenza Response Plan (2012). Victoria, BC : BC Ministry of Health; 2012. Disponible à : <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/about-bc-s-health-care-system/office-of-the-provincial-health-officer/reports-publications/bc-pandemic-influenza-antiviral-distribution-plan-2012.pdf> (consulté le 20 juillet 2017).
- Hien ND, Ha NH, Van NT, Ha NT, Lien TT, Thai NQ, et al. Human infection with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in northern Vietnam, 2004-2005. *Emerg Infect Dis* 2009;15(1):19-23.
- Hine D. The 2009 Influenza Pandemic – An independent review of the UK response to the 2009 influenza pandemic. Londres, Angleterre : Cabinet Office; 2010. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/61252/the2009influenzapandemic-review.pdf.
- Hirotsu N, Wada K, Oshitani H. Risk factors of household transmission of pandemic (H1N1) 2009 among patients treated with antivirals: A prospective study at a primary clinic in Japan. *PLoS One* 2012;7(2):e31519.
- Hoffmann-La Roche. Monographie : TAMIFLU®. Antiviral. Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limitée; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038483.PDF.
- Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2012;156(7):512-24.

- Huang WT, Chang CH, Hsu YF, Chuang JH. Prognostic factors for mortality in patients hospitalized with influenza complications, in Taiwan. *Int Health* 2015;7(1):73-5.
- Hunter JC, Rodriguez DC, Aragon TJ. Public health management of antiviral drugs during the 2009 H1N1 influenza pandemic: A survey of local health departments in California. *BMC Public Health* 2012;12:82.
- Hurt AC et Kelly H. Debate regarding oseltamivir use for seasonal and pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2016;22(6):949-55.
- Infectious Disease Expert Group (IDEG). Minutes from October 7th, 2011 Meeting. Halifax, NS : Nova Scotia Department of Health and Wellness; 2011. Disponible à : <https://novascotia.ca/dhw/CDPC/infectious-disease-expert-group.asp> (consulté le 20 juillet 2017).
- Inter-ministerial Avian Influenza Committee. Pandemic Influenza Preparedness Action Plan of Japanese Government. Tokyo, Japon : Ministry of Health, Labour and Welfare; 2007. Disponible à : <http://www.mhlw.go.jp/english/topics/influenza/dl/pandemic02.pdf> (consulté le 21 juillet 2017).
- Ison MG. Optimizing antiviral therapy for influenza: Understanding the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(4):417-25.
- Iwasaki A et Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol* 2014;14(5):315-28.
- Japanese Government. National Action Plan for Pandemic Influenza and New Infectious Diseases. Tokyo, Japon : Cabinet Secretariat; 2013. Disponible à : <https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku/pdf/national%20action%20plan.pdf> (consulté le 21 juillet 2017).
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD008965.
- Jegaskanda S, Reading PC, Kent SJ. Influenza-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity: Toward a universal influenza vaccine. *J Immunol* 2014;193(2):469-75.
- Jégou J-J. Chronique d'une pandémie annoncée : la gestion du "stock national santé" par l'EPRUS. Rapport d'information. Paris, France : Sénat ; Commission des finances, du contrôle budgétaire et des comptes économiques de la Nation; 2009. Disponible à : <http://www.senat.fr/notice-rapport/2008/r08-388-notice.html> (consulté le 20 juillet 2017).
- Kandeel A, Manoncourt S, Abd el Kareem E, Mohamed Ahmed AN, El-Refaie S, Essmat H, et al. Zoonotic transmission of avian influenza virus (H5N1), Egypt, 2006-2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16(7):1101-7.
- Kaya S, Yilmaz G, Arslan M, Oztuna F, Ozlu T, Koksali I. Predictive factors for fatality in pandemic influenza A (H1N1) virus infected patients. *Saudi Med J* 2012;33(2):146-51.
- Kelly HA, Priest PC, Mercer GN, Dowse GK. We should not be complacent about our population-based public health response to the first influenza pandemic of the 21st century. *BMC Public Health* 2011;11:78.
- Kelso JK, Halder N, Milne GJ. The impact of case diagnosis coverage and diagnosis delays on the effectiveness of antiviral strategies in mitigating pandemic influenza A/H1N1 2009. *PLoS One* 2010;5(11):e13797.
- Kendal AP et MacDonald NE. Influenza pandemic planning and performance in Canada, 2009. *Can J Public Health* 2010;101(6):447-53.
- Kiso M, Shinya K, Shimojima M, Takano R, Takahashi K, Katsura H, et al. Characterization of oseltamivir-resistant 2009 H1N1 pandemic influenza A viruses. *PLoS Pathog* 2010;6(8):e1001079.

- Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern infectious disease epidemiology: Concepts, methods, mathematical models, and public health. New York, NY : Springer; 2010.
- Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 2006;312(5772):394-7.
- Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: A multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2010;10(8):521-6.
- Kusznierz G, Ubaldi A, Sosa G, Torales S, Colombo J, Moyano C, et al. Clinical features of the hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Santa Fe, Argentina. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(3):410-7.
- Lenzi L, Wiens A, Pontarolo R. The characteristics, clinical manifestations and outcomes of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in the elderly. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013;46(2):135-40.
- Lenzi L, Grochowski MH, Silva LR, Wiens A, Mello AM, Pontarolo R. Evaluation of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Int J Trop Dis Health* 2012;2(2):132-44.
- Leonardi-Bee J, Venkatesan S, Muthuri SG, Nguyen-Van-Tam JS, Myles PR. Statistical and methodological concerns about the beneficial effect of neuraminidase inhibitors on mortality. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):e10-2.
- Lera E, Worner NT, Sancosmed M, Fabregas A, Casquero A, Melendo S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with influenza A (H1N1) 2009 attended to at the emergency room of a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2011;170(3):371-8.
- Liem NT, Tung CV, Hien ND, Hien TT, Chau NQ, Long HT, et al. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1639-46.
- Marra F, Chong M, Henry B, Patrick DM, Kendall P. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in preventing hospitalization during the H1N1 influenza pandemic in British Columbia, Canada. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(5):1397-406.
- McLean E, Pebody RG, Campbell C, Chamberland M, Hawkins C, Nguyen-Van-Tam JS, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in the UK: Clinical and epidemiological findings from the first few hundred (FF100) cases. *Epidemiol Infect* 2010;138(11):1531-41.
- McVernon J et McCaw J. Mathematical modelling of antivirals for a public health response to an influenza pandemic - Reporting Deliverable 1 to the Office of Health Protection, Australian Government Department of Health and Ageing. Melbourne, Australie : Murdoch Children's Research Institute et University of Melbourne; 2013a.
- McVernon J et McCaw J. Mathematical modelling of antivirals for a public health response to an influenza pandemic - Reporting Deliverable 2 to the Office of Health Protection, Australian Government Department of Health and Ageing. Melbourne, Australie : Murdoch Children's Research Institute et University of Melbourne; 2013b.
- McVernon J et McCaw J. Mathematical modelling of antivirals for a public health response to an influenza pandemic - Reporting Deliverable 3 to the Office of Health Protection, Australian Government Department of Health and Ageing. Melbourne, Australie : Murdoch Children's Research Institute et University of Melbourne; 2013c.
- Meeyai A, Cooper BS, Coker R. Analysis of 2009 pandemic influenza A/H1N1 outcomes in 19 European countries: Association with completeness of national strategic plans. *BMJ Open* 2013;3(3):e002253.

- Miller PE, Rambachan A, Hubbard RJ, Li J, Meyer AE, Stephens P, et al. Supply of neuraminidase inhibitors related to reduced influenza A (H1N1) mortality during the 2009-2010 H1N1 pandemic: An ecological study. *PLoS One* 2012;7(9):e43491.
- Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC). Ministry of Health and Long-Term Care's Emergency Response Plan. Toronto, ON : MOHLTC; 2013. Disponible à : http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/emb/pan_flu/docs/emerg_resp_plan.pdf (consulté le 20 juillet 2017).
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353(13):1363-73.
- Moss R, McCaw JM, Cheng AC, Hurt AC, McVernon J. Reducing disease burden in an influenza pandemic by targeted delivery of neuraminidase inhibitors: Mathematical models in the Australian context. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):552.
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Nguyen-Van-Tam JS. The use of antivirals in an influenza pandemic: Scientific evidence base review. Londres, Angleterre : Department of Health, Public Health England; 2014a. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/316206/Use_of_antivirals_Evidence_Review.pdf.
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014b;2(5):395-404.
- Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: A systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013;207(4):553-63.
- National Pandemic Flu Service (NPFs). National Pandemic Flu Service (NPFs) – Reporting Requirements. Londres, Angleterre : Department of Health, Public Health England; 2014.
- Nermin KG, Remzi I, Zeynep A, Ilker C, Meltem OT, Guven O, et al. A retrospective evaluation of critically ill patients infected with H1N1 influenza A virus in Bursa, Turkey, during the 2009-2010 pandemic. *Afr Health Sci* 2015;15(2):352-9.
- New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). Minutes of the NERVTAG Meeting, 30 June 2016. Londres, Angleterre : Public Health England; 2016. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/groups/new-and-emerging-respiratory-virus-threats-advisory-group> (consulté le 20 juillet 2017).
- New Zealand Ministry of Health. Composition of the national reserve supply [site Web]. Wellington, Nouvelle-Zélande : New Zealand Government; 2017a. Disponible à : <http://www.health.govt.nz/our-work/emergency-management/national-reserve-supplies/composition-national-reserve-supply> (consulté le 21 juillet 2017).
- New Zealand Ministry of Health. National reserve supplies [site Web]. Wellington, Nouvelle-Zélande : New Zealand Government; 2017b. Disponible à : <http://www.health.govt.nz/our-work/emergency-management/national-reserve-supplies> (consulté le 21 juillet 2017).
- Nishiura H et Oshitani H. Household transmission of influenza (H1N1-2009) in Japan: Age-specificity and reduction of household transmission risk by zanamivir treatment. *J Int Med Res* 2011;39(2):619-28.

- O'Hagan JJ, Wong KK, Campbell AP, Patel A, Swerdlow DL, Fry AM, et al. Estimating the United States demand for influenza antivirals and the effect on severe influenza disease during a potential pandemic. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl 1):S30-41.
- Obenauer JC, Denson J, Mehta PK, Su X, Mukatira S, Finkelstein DB, et al. Large-scale sequence analysis of avian influenza isolates. *Science* 2006;311(5767):1576-80.
- Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: A systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. *PLoS One* 2014;9(12):e113633.
- Oner AF, Dogan N, Gasimov V, Adisasmito W, Coker R, Chan PK, et al. H5N1 avian influenza in children. *Clin Infect Dis* 2012;55(1):26-32.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Grippe (saisonnière) [site Web]. Aide-mémoire N°211. Genève, Suisse : OMS; 2016. Disponible à : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/> (consulté le 4 juin 2017).
- Papenburg J, Baz M, Hamelin ME, Rheaume C, Carbonneau J, Ouakki M, et al. Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: Elevated laboratory-confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clin Infect Dis* 2010;51(9):1033-41.
- Patel A et Gorman SE. Stockpiling antiviral drugs for the next influenza pandemic. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(3):241-3.
- Patel TS, Cinti S, Sun D, Li S, Luo R, Wen B, et al. Oseltamivir for pandemic influenza preparation: Maximizing the use of an existing stockpile. *Am J Infect Control* 2017;45(3):303-5.
- Paules C et Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;390(10095):697-708.
- Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.
- Phin N, Marshall G, Moulds H. Pandemic Influenza Strategic Framework. Londres, Angleterre : Public Health England; 2014. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/pandemic-influenza-response-plan> (consulté le 20 juillet 2017).
- Pla A et Beaumel C. Bilan démographique 2010 : la population française atteint 65 millions d'habitants. *INSEE Première* 2011;1332: 4 p.
- Poeppl W, Hell M, Herkner H, Stoiser B, Fritsche G, Schurz-Bamieh N, et al. Clinical aspects of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Austria. *Infection* 2011;39(4):341-52.
- Querci M, Stryjewski ME, Herrera F, Temporiti E, Alcala W, Chavez N, et al. Healthcare personnel infected with novel influenza A H1N1 virus in university hospitals in Buenos Aires, Argentina. *Scand J Infect Dis* 2011;43(1):70-4.
- Reid G, Huprikar S, Patel G, Razonable RR, Mossad S, Levi M, et al. A multicenter evaluation of pandemic influenza A/H1N1 in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2013;15(5):487-92.
- Ribeiro AF, Pellini AC, Kitagawa BY, Marques D, Madalosso G, de Cassia Nogueira Figueira G, et al. Risk factors for death from influenza A(H1N1)pdm09, State of Sao Paulo, Brazil, 2009. *PLoS One* 2015;10(3):e0118772.

- Robert Koch Institute. German Influenza Pandemic Preparedness Plan – Scientific part Summary. Dans : Nationaler Pandemieplan Teil II – Wissenschaftliche Grundlagen. Berlin, Allemagne : Robert Koch Institute; 2016 : 211-7. Disponible à : http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Pandemieplanung/Downloads/Pandemieplan_Teil_II_gesamt.pdf?__blob=publicationFile (consulté le 20 juillet 2017).
- Santé publique France. Appel à candidatures pour la constitution d'un groupe d'experts ad hoc en vue de recommander une stratégie de constitution d'un stock de contre-mesures médicales face à une pandémie grippale [site Web]. Saint-Maurice, France : Santé publique France; 2017. Disponible à : <http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Appel-a-candidatures-pour-la-strategie-de-constitution-d-un-stock-de-contre-mesures-medicales-face-a-une-pandemie-grippale> (consulté le 20 juillet 2017).
- Saskatchewan Ministry of Health (SK MoH). Saskatchewan Pandemic Influenza Plan for the Health Care System. Regina, SK : MoH; 2009. Disponible à : <http://homelesshub.ca/sites/default/files/vmd0jm0k.pdf> (consulté le 20 juillet 2017).
- Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN). Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale ». Paris, France : SGDSN; 2011. Disponible à : http://www.gouvernement.fr/sites/default/files/risques/pdf/plan_pandemie_grippale_2011.pdf (consulté le 14 août 2017).
- Sécurité publique Canada. Plan nord-américain contre l'influenza animale et la pandémie d'influenza. Ottawa, ON : Sécurité publique Canada; 2012. Disponible à : <https://www.securitepublique.gc.ca/cnt/rsrscs/pblctns/nml-pndmc-nflnz/nml-pndmc-nflnz-fra.pdf> (consulté le 20 juillet 2017).
- Seqirus UK Ltd. Monographie de produit : RAPIVAB (peramivir pour injection). Antiviral. Maidenhead, Royaume-Uni : Seqirus UK Ltd; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038585.PDF.
- Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). PLoS One 2007;2(12):e1350.
- Shi L, Loveless M, Spagnuolo P, Zhang M, Liu S, Liu J, et al. Antiviral treatment of influenza in children: A retrospective cohort study. Adv Ther 2014;31(7):735-50.
- Shinde V, Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Kaewchana S, et al. A comparison of clinical and epidemiological characteristics of fatal human infections with H5N1 and human influenza viruses in Thailand, 2004-2006. PLoS One 2011;6(4):e14809.
- Siddiqui MR et Edmunds WJ. Cost-effectiveness of antiviral stockpiling and near-patient testing for potential influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2008;14(2):267-74.
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA 2010;303(15):1517-25.
- Stats NZ. National Population Estimates: At 30 June 2016 [site Web]. Wellington, Nouvelle-Zélande : Stats NZ; 2016. Disponible à : http://www.stats.govt.nz/browse_for_stats/population/estimates_and_projections/NationalPopulationEstimates_HOTPA30Jun16.aspx.
- Taubenberger JK et Morens DM. The pathology of influenza virus infections. Annu Rev Pathol 2008;3:499-522.
- Tran D, Science M, Dix D, Portwine C, Zelcer S, Johnston DL, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in Canadian pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients. Influenza Other Respir Viruses 2012;6(6):e105-13.

- Tuite A, Fisman DN, Kwong JC, Greer A. Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the Canadian population. *PLoS Curr* 2010;2:RRN1144.
- Tuite A, Fisman DN, Kwong JC, Greer A. Seasonal influenza vaccine allocation in the Canadian population during a pandemic. *PLoS Curr* 2009;1:RRN1143.
- U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Pandemic Influenza Plan: 2017 update. Washington, DC : U.S. Department of Health and Human Services; 2017. Disponible à : <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pdf/pan-flu-report-2017v2.pdf> (consulté le 20 juillet 2017).
- U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Countermeasures Injury Compensation Program (CICP): Administrative Implementation, Interim Final Rule. 42 CFR Part 110. *Federal Register* 2010;75(199):63656-88.
- U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Pandemic planning update VI. A Report from Secretary Michael O. Leavitt. Washington, DC : U.S. Department of Health and Human Services; 2009. Disponible à : <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pdf/panflureport6.pdf> (consulté le 20 juillet 2017).
- U.S. Department of Health and Human Services (HHS). HHS Pandemic Influenza Plan. Washington, DC : U.S. Department of Health and Human Services; 2005. Disponible à : <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pdf/hhspandemicinfluenzaplan.pdf> (consulté le 20 juillet 2017).
- Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: Our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res* 2007;38(2):243-60.
- Varner MW, Rice MM, Anderson B, Tolosa JE, Sheffield J, Spong CY, et al. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009-2010 H1N1 pandemic. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):593-600.
- Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Muthuri SG, Al Masri M, Andrews N, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: An individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2017;64(10):1328-34.
- Viasus D, Pano-Pardo JR, Pachon J, Riera M, Lopez-Medrano F, Payeras A, et al. Timing of oseltamivir administration and outcomes in hospitalized adults with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *Chest* 2011;140(4):1025-32.
- Watson SJ, Langat P, Reid SM, Lam TT, Cotten M, Kelly M, et al. Molecular epidemiology and evolution of influenza viruses circulating within European swine between 2009 and 2013. *J Virol* 2015;89(19):9920-31.
- Wolkewitz M et Schumacher M. Neuraminidase inhibitors and hospital mortality in British patients with H1N1 influenza A: A re-analysis of observational data. *PLoS One* 2016;11(9):e0160430.
- World Health Organization (WHO). Review of the Pandemic Influenza Preparedness Framework: Report by the Director-General. Seventieth World Health Assembly, A70/17. Genève, Suisse : WHO; 2017a. Disponible à : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_17-en.pdf.
- World Health Organization (WHO). Pandemic Influenza Risk Management – WHO Guidance. Genève, Suisse : WHO; 2017b. Disponible à : http://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/PIRM_withCoverPage_201709_FINAL.pdf?ua=1.
- World Health Organization (WHO). Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87(47):461-76.

- Yang SG, Cao B, Liang LR, Li XL, Xiao YH, Cao ZX, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012;7(1):e29652.
- Yates L, Pierce M, Stephens S, Mill AC, Spark P, Kurinczuk JJ, et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: An investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol Assess* 2010;14(34):109-82.
- Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, Plummer F. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010;182(3):257-64.
- Zhang PJ, Cao B, Li XL, Liang LR, Yang SG, Gu L, et al. Risk factors for adult death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: A 2151 severe and critical cases analysis. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(12):2222-8.
- Zheng Y, He Y, Deng J, Lu Z, Wei J, Yang W, et al. Hospitalized children with 2009 influenza A (H1N1) infection in Shenzhen, China, November-December 2009. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(3):246-52.

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

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

