



Stratégies de ciblage et de distribution des antiviraux au cours de la pandémie de grippe A (H1N1) de 2009

Diana Daghofer
Wellspring Strategies Inc.

Points clés :

- Les antiviraux (l'oseltamivir et le zanamivir) étaient le seul moyen d'intervention médicale disponible au début de la pandémie de grippe A (H1N1) de 2009, jusqu'à ce qu'on ait pu mettre au point des vaccins.
- Dans de nombreux pays, le stockage d'antiviraux à usage prophylactique et thérapeutique faisait partie intégrante des plans de préparation aux pandémies.
- De manière générale, la prophylaxie pré-exposition n'a pas été recommandée; cependant, le jugement clinique a parfois justifié l'emploi prophylactique des antiviraux chez les femmes enceintes, ainsi que chez les personnes présentant une affection sous-jacente grave ou ayant été en contact étroit avec un cas infectieux.
- L'utilisation optimale des réserves d'antiviraux nécessite de définir clairement les objectifs, les critères de prescription, les déclencheurs, les protocoles et les systèmes d'administration et de délivrance. Il faut également tenir compte du risque d'émergence de souches grippales résistantes.
- Au cours de la pandémie de 2009, plusieurs pays ont trouvé des solutions innovantes au problème de la délivrance des antiviraux. Par exemple, au Royaume-Uni, le *National Pandemic Flu Service* [Service national de lutte contre la pandémie de grippe] a mis en œuvre un système d'auto-évaluation et de prescription par téléphone qui était relié à des points de délivrance d'antiviraux situés dans les pharmacies ou dans d'autres établissements des collectivités locales.

Introduction

Les antiviraux ont joué un rôle important dans la lutte contre la pandémie de grippe A (H1N1) de 2009. En général, ils constituent le seul moyen d'intervention médicale disponible au début d'une pandémie, car la mise au point d'un vaccin prend du temps (1, 2). Dans le cas de la pandémie de 2009, six mois se sont écoulés entre la première flambée épidémique, qui s'est déclarée au Mexique en mars 2009, et la distribution du premier envoi de vaccin (3). Les antiviraux constituent donc un moyen de traitement important en cas d'absence ou de pénurie de vaccins (2). Au cours de la pandémie de 2009, ils ont été utilisés aussi bien à des fins préventives que thérapeutiques.

Cet examen des données probantes récapitule les stratégies employées au Canada et dans le monde pour distribuer et délivrer en temps voulu les antiviraux nécessaires au traitement prophylactique ou curatif des groupes vulnérables. Les antiviraux se sont avérés efficaces pour réduire les complications et la mortalité associées à la grippe (1). Des études



cliniques réalisées chez des adultes en bonne santé ont indiqué que, dans 70 à 90 % des cas, les antiviraux peuvent prévenir l'apparition de la grippe lorsqu'ils sont pris conformément aux instructions du prescripteur (2). Cependant, avant 2009, les praticiens nord-américains avaient relativement peu d'expérience de l'utilisation des antiviraux en soins primaires. Ces médicaments avaient été utilisés principalement pour lutter contre les flambées de grippe saisonnière dans les établissements de santé et de soins de longue durée (1).

Cet examen recense également les difficultés posées par l'utilisation des antiviraux, ainsi que la façon dont on pourrait en surmonter certaines. Enfin, il récapitule les enseignements tirés de l'évaluation, à l'échelle nationale ou régionale, de la réponse à la pandémie de 2009.

Les réserves d'antiviraux : une partie intégrante des plans nationaux et régionaux de préparation aux pandémies

Objectifs nationaux

Les objectifs des plans de préparation aux pandémies variaient peu d'un pays à l'autre : réduire à un minimum les taux de morbidité grave et de mortalité globale, réduire le plus possible les perturbations sociales, et utiliser les ressources sanitaires de manière optimale afin d'endiguer ou de retarder la propagation de la maladie (1, 4, 5, 6). Les documents de planification mentionnaient également la réduction des répercussions économiques de l'infection et le maintien de la confiance du public.

Le recours aux antiviraux visait globalement à réduire le plus possible la propagation de la grippe A (H1N1) pandémique. Cependant, le Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (CEPCM) a

constaté que les buts visés variaient d'un pays à l'autre en fonction des objectifs nationaux de santé publique, de la disponibilité des antiviraux et de considérations d'ordre opérationnel. Les différents pays, ainsi que leurs régions ou provinces, ont souvent élaboré leurs propres plans de préparation aux pandémies, ce qui a contribué à assurer l'adoption d'approches adaptées aux besoins de populations diverses et tenant compte de préoccupations variables liées à des aspects opérationnels (7).

Comme il y a généralement des pénuries de médicaments antiviraux à différents moments au cours des pandémies, les recommandations européennes ont proposé d'établir des priorités pour leur utilisation (8). Pendant la pandémie de 2009, cette stratégie consistait à donner la priorité aux personnes très malades, puis à celles qui risquaient le plus d'être gravement malades, et enfin à celles chez qui la maladie venait de se déclarer (2). Dans les pays disposant de réserves d'antiviraux plus importantes, on a recommandé d'en faire un usage prophylactique chez les groupes cibles (2). En matière de prophylaxie, les priorités variaient d'un pays à l'autre, mais plaçaient toutes au premier plan les personnes ayant des contacts étroits avec les malades (comme les membres de leurs foyers), celles qui étaient susceptibles de transmettre l'infection à des sujets à risque élevé (comme les aidants et les prestataires de soins) et le personnel clé des infrastructures essentielles (1, 2, 6, 9). Le Canada et les États-Unis, entre autres pays, disposent désormais de processus détaillés pour établir ces priorités.

Alors que la plupart des pays ont recommandé une utilisation précoce des antiviraux dans le traitement des personnes atteintes de grippe

A (H1N1) pandémique (dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes), les recommandations européennes ont également préconisé leur emploi chez les personnes gravement touchées par la maladie (2).

Recommandations

Au cours de la pandémie de 2009, les antiviraux ont été recommandés principalement pour le traitement et, dans une moindre mesure, pour la prévention et l'endiguement des grappes de cas de maladie (1, 2, 6).

Traitement

En février 2010, il n'existait ni revue systématique des données probantes, ni essais cliniques randomisés permettant d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des antiviraux dans le traitement de la grippe A (H1N1) pandémique (10). Toutefois, les recommandations provisoires publiées aux premiers stades de la pandémie (juin 2009) indiquaient que les données disponibles justifiaient l'emploi de certains antiviraux (en particulier deux inhibiteurs de la neuraminidase : l'oseltamivir et le zanamivir) pour réduire la durée et les complications de la maladie, ainsi que le besoin de recourir aux antibiotiques (2). On a également estimé que le traitement par antiviraux permettait de tirer le meilleur parti des ressources limitées alors disponibles (11). La plupart des études avaient été réalisées lors des flambées de grippe saisonnière chez des adultes en bonne santé, bien que certains groupes vulnérables (enfants et personnes âgées) aient aussi été pris en compte. Les recommandations précisaient que, pour être efficaces, les antiviraux devaient être administrés dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes, quoique certaines données probantes issues d'études observationnelles aient indiqué que les



Photo Credit: U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

médicaments antiviraux pouvaient réduire la morbidité, voire la mortalité, chez les patients gravement atteints, même lorsqu'ils avaient été administrés après ce délai (2).

Des études de modélisation de la grippe pandémique réalisées en Italie, aux États-Unis et au Royaume-Uni (bien que ne portant pas seulement sur le virus H1N1) ont indiqué que la stratégie d'intervention unique la plus efficace consistait à employer des antiviraux à titre thérapeutique chez les personnes malades, et à titre prophylactique chez les membres de leur foyer exposés au virus (12). Les modèles australiens ont montré de manière systématique que, dans les pays disposant de réserves suffisantes en médicaments antiviraux, le traitement des malades accompagné d'une prophylaxie post-exposition ciblée serait plus efficace que le seul traitement des malades et que l'emploi généralisé de ces médicaments à titre préventif ne compromettrait pas le traitement des patients déjà infectés (13).

Au Royaume-Uni, où l'on a employé les antiviraux simultanément à titre thérapeutique et prophylactique, il était impossible de déterminer laquelle des deux approches était la plus efficace; cependant, les auteurs d'un examen indépendant pensent que c'est la prophylaxie qui a eu le plus d'effet (14).

Comme peu de gens étaient déjà immunisés contre le virus A (H1N1) pandémique, la maladie a affecté une large population composée de personnes de tous âges, mais en touchant le plus souvent et le plus gravement les enfants et les jeunes adultes (15), si bien que les recommandations publiées plus tard au cours de la pandémie préconisaient une consultation médicale précoce pour ce groupe (16). L'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) a par ailleurs proposé que les équipes cliniques soient formées à évaluer et à dépister les complications touchant ce groupe.

Prévention

La plupart des pays n'ont pas recommandé d'utiliser des antiviraux en traitement prophylactique pré-exposition, et ce pour plusieurs raisons (1, 2, 17). Mis à part les questions de logistique et la quantité limitée d'antiviraux disponibles, on ne disposait pas, au moment de la flambée, d'assez de données d'essais cliniques et d'études en population générale pour recommander l'emploi généralisé des médicaments, qui est connu pour produire des effets secondaires chez les personnes en bonne santé. Il y avait également des inquiétudes quant à l'émergence possible de souches résistantes du virus A (H1N1) pandémique (1).

Les études de modélisation réalisées en Australie ont indiqué qu'il faudrait dispenser un traitement prophylactique pré-exposition de manière continue au personnel de santé pour maintenir sa capacité opérationnelle, à condition que cela ne réduise pas de manière sensible les réserves de médicaments (13). Certains chercheurs ont avancé l'hypothèse que la mise en œuvre d'un traitement prophylactique en milieu scolaire et professionnel aurait grandement réduit les taux de morbidité (12). Ils ont aussi souligné qu'il était indispensable de constituer des réserves suffisantes d'antiviraux (couvrant les besoins de 35 à 53 % de la population) pour faire face aux futures pandémies. L'étendue de la couverture dépend du taux de reproduction de base (R_0) de la souche de virus pandémique, de la rapidité de mise au point du vaccin et de l'application de mesures de distanciation sociale.

La plupart des pays ont fait la même recommandation que le Royaume-Uni : « Dans la plupart des cas, il faut privilégier un traitement précoce et rapide de la maladie déclarée » (18). Il a également été recommandé de

recourir au jugement clinique pour déterminer dans quels cas un traitement antiviral prophylactique était justifié chez les femmes enceintes et les personnes atteintes d'affections sous-jacentes graves ayant été en contact étroit avec un malade contagieux.

Certaines données indiquent que l'utilisation prophylactique d'antiviraux peut réduire la transmission du virus de la grippe, en particulier chez les personnes risquant fortement d'être infectées, et diminuer ainsi considérablement le nombre d'hospitalisations et de décès (1, 2). Au Royaume-Uni, la *Health Protection Agency* a recommandé de dépister et analyser les tout premiers cas se déclarant dans les maisons de santé pour pouvoir déterminer et communiquer les options de traitement le plus tôt possible (18). Au Canada, les recommandations sur la prévention des flambées saisonnières préconisent la prophylaxie antivirale pour toutes les personnes à risque séjournant dans une maison de repos, un établissement de soins ou un établissement pénitentiaire, qu'elles aient été vaccinées ou non (1).

Les réserves à domicile n'étaient pas recommandées, même si certaines autorités sanitaires prévoyaient que des particuliers chercheraient à se procurer des antiviraux en faisant appel à leur médecin ou en les commandant sur internet à des fournisseurs non réglementés (2). Certaines organisations auraient également constitué des réserves d'antiviraux dans le cadre de leurs plans de continuité des opérations (1). Il était recommandé aux différents pays d'établir leur position quant à la constitution de réserves d'antiviraux par les particuliers et les entreprises dans le cadre de leurs plans de préparation à la pandémie (2).

Stratégies de constitution des stocks d'antiviraux

Les gouvernements du monde entier ont constitué des stocks d'antiviraux dans le cadre de leur stratégie d'atténuation des effets d'une éventuelle pandémie. Ces réserves leur ont permis de s'assurer qu'ils disposaient d'une quantité de médicaments suffisante pour faire face à la maladie, alors qu'ils étaient confrontés à un manque préoccupant de vaccin (2).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a suggéré que les gouvernements constituent des réserves d'antiviraux suffisantes pour traiter environ 25 % de la population dans le cadre de la préparation à la prochaine pandémie de grippe.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a suggéré que les gouvernements constituent des réserves d'antiviraux suffisantes pour traiter environ 25 % de la population dans le cadre de la préparation à la prochaine pandémie de grippe (12). Dans les pays où cet objectif était loin d'être atteint, on a proposé d'établir les priorités en fonction des taux de létalité par âge (12). Il fallait en outre gérer les réserves stratégiques de manière à assurer que les

zones touchées en premier n'épuisent pas les réserves nationales (2).

Les réserves déclarées variaient largement d'un pays européen à l'autre et offraient une couverture allant d'un petit pourcentage de la population à 50 % de celle-ci (2). Le Royaume-Uni s'était fixé pour objectif de disposer de suffisamment de médicaments pour traiter jusqu'à 50 % de sa population (7). Le Canada s'est procuré assez d'antiviraux pour traiter 20 à 25 % de sa population (1). Cette stratégie était fondée sur les avantages estimés d'un traitement précoce par oseltamivir :

- réduction de 25 à 30 % de la durée des symptômes et diminution de l'intensité de la maladie;
- réduction de 59 % des hospitalisations (intervalle : 30 à 70 %);
- baisse de 63 % de l'utilisation des antimicrobiens (intervalle : 40 à 80 %);
- réduction de 1 jour des journées de travail perdues à cause du traitement (intervalle : 0,5 à 1,5 jour) (1).

Une recommandation clé du CEPCM préconisait la mise sur pied d'un plan stratégique destiné à optimiser l'emploi des réserves en convenant à l'avance des objectifs, des protocoles et des systèmes d'administration et de délivrance (2). Il s'agissait de prendre en compte « le volume total et la disponibilité des antiviraux, les données épidémiologiques sous-jacentes, l'étendue et la durée prévues de la transmission, ainsi que la taille des groupes de population auxquels ils étaient administrés » (2).

Les problèmes relatifs à l'utilisation des réserves ont été recensés en cours de pandémie au Canada (le 19 juin 2009) (19), ainsi qu'à l'occasion d'une analyse postpandémique aux États-Unis (20). Dans les deux pays, on a insisté sur la

nécessité de clarifier les critères de prescription et les déclencheurs, ainsi que les stratégies d'utilisation des réserves nationales (un problème qui a rendu la gestion des médicaments difficile pour les services de santé locaux). Au Canada, les problèmes relevés étaient notamment ceux du suivi de la quantité d'antiviraux stockée, de l'établissement d'une stratégie de distribution équitable, de l'utilisation des antiviraux bientôt périmés et de la disponibilité de la forme galénique adaptée (gélule ou suspension liquide). Aux États-Unis, on a relevé le problème des frais de délivrance et celui des coûts associés à la récupération et à l'élimination des médicaments périmés.

Une autre question soulevée dans la planification des réserves était celle d'une éventuelle résistance aux antiviraux de la souche virale en circulation. La planification future devra tenir compte du fait que la grippe tend à survenir par vagues, de sorte qu'il faudra très probablement adapter les stocks d'antiviraux pour assurer leur efficacité contre la souche en circulation (12).

Enfin, les États-Unis ont donné l'alarme sur l'absence de recommandations concernant l'emploi et la posologie de l'oseltamivir chez les enfants, qui rendait impossible de fixer des objectifs pour les réserves d'antiviraux pédiatriques (20). Le Canada a, quant à lui, stocké 2 millions de doses pédiatriques d'oseltamivir et 5 millions de doses pédiatriques de zanamivir (1).

Meilleur accès aux antiviraux dans les collectivités éloignées

L'OMS a souligné le problème des régions à faibles ressources, en signalant qu'il était important de disposer de réserves d'antiviraux décentralisées pour desservir les groupes à risque et les populations défavorisées (15). Au Canada, le territoire

du Yukon et sept provinces ont choisi de prépositionner des réserves d'antiviraux dans les collectivités éloignées et isolées pour permettre d'y accéder rapidement (19).

Ciblage des antiviraux

Certaines collectivités territoriales ont eu recours à la modélisation mathématique pour optimiser la distribution des réserves nationales d'antiviraux. L'un des algorithmes a projeté l'impact épidémiologique de

Au Canada, le territoire du Yukon et sept provinces ont choisi de prépositionner des réserves d'antiviraux dans les collectivités éloignées et isolées pour permettre d'y accéder rapidement.

différents plans de distribution et de différentes priorités sur un modèle de transmission de la grippe H1N1 pandémique dans les villes des États-Unis et entre celles-ci. Une stratégie quasi optimale reposait sur la distribution périodique de petites quantités d'antiviraux proportionnelles aux densités démographiques. Les auteurs de ce modèle de distribution ont cependant souligné qu'il ne pouvait fonctionner que si la proportion des cas dépistés et rapidement traités par antiviraux était plus élevée que lors de la pandémie de 2009 (21).

La modélisation des interventions chez certaines populations (patients déjà malades, personnes en contact

étroit avec les patients, personnel soignant, prestataires de soins médicaux d'urgence, patients à risque élevé) pourrait permettre d'estimer avec plus de précision la quantité d'antiviraux requise (12). L'OMS a toutefois rappelé que les services de santé publique devaient tenir compte de certaines considérations éthiques dans la mise au point des stratégies de lutte contre la grippe pandémique (22).

Mise en œuvre des stratégies d'emploi des antiviraux

Populations à haut risque

L'OMS a constaté que les populations qui risquaient le plus de contracter la forme grave de la grippe H1N1 pandémique étaient plus ou moins les mêmes que celles qui couraient un risque plus élevé de complications en cas de grippe saisonnière (10), c'est-à-dire les nourrissons et les jeunes enfants (surtout ceux de moins de 2 ans), les femmes enceintes, les personnes de plus de 65 ans et celles qui étaient atteintes de maladies respiratoires ou d'affections chroniques sous-jacentes, notamment d'asthme, de diabète ou d'immunodéficience (23). Elle a également constaté que les personnes obèses, les groupes défavorisés et les populations autochtones couraient un risque plus élevé de complications graves. Par ailleurs, le personnel de santé est généralement inclus dans les populations à risque élevé, car il est en contact régulier avec les patients infectés (1, 2, 6, 9).

La modélisation mathématique de différents scénarios d'emploi des antiviraux montre qu'il est toujours bénéfique de distribuer les médicaments à l'avance à ceux qui courent un risque élevé de conséquences graves, comme les personnes immunodéprimées (notamment les enfants), voire les personnes atteintes de troubles neurologiques, même si les hypothèses concernant l'avantage

relatif d'un traitement précoce sont modestes. La distribution à l'avance est restée bénéfique après l'inclusion d'un plus grand nombre de personnes, telles que les femmes enceintes et les adultes présentant une obésité morbide (24).

Populations autochtones

L'expérience canadienne a reflété l'hypothèse de l'OMS selon laquelle les populations autochtones présentent un risque accru d'infection par le virus de la grippe H1N1 pandémique (25). En septembre 2009, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) avait relevé 885 cas au sein des Premières Nations, des Métis et des Inuits, soit 12 % du nombre total de cas recensés au Canada (26). Cependant, d'après certaines estimations effectuées à l'échelle provinciale, le nombre de cas était trois fois plus élevé. Selon les critiques, les difficultés rencontrées dans l'estimation du nombre de cas résulteraient d'un système de surveillance inadapté et du fait que les chiffres de l'ASPC correspondaient aux cas de grippe H1N1 pandémique confirmés en laboratoire plutôt qu'aux cas de syndromes grippaux déclarés par les médecins (25). Ils insistent sur le fait qu'il est crucial de recueillir des données exactes pour mettre au point des mesures efficaces de lutte contre la pandémie (25).

Au Canada, c'est parmi les Premières Nations de la Saskatchewan que le taux de prescriptions d'antiviraux exécutées était le plus élevé, avec des hausses suivant de près les vagues de grippe H1N1 pandémique. Les antiviraux étaient le plus souvent prescrits à des adultes, tandis que les taux de vaccination étaient plus élevés chez les enfants et les personnes âgées (27).

En Colombie-Britannique (C.-B.), les hospitalisations ont été nettement moins nombreuses que dans

les autres provinces, y compris parmi les populations autochtones (26). Le gouvernement de la C.-B. en attribue le mérite au *First Nations pH1N1 Action Plan* [Plan d'action contre la grippe H1N1 pandémique chez les Premières Nations], une stratégie mise au point au tout début de la flambée en concertation avec le Conseil de santé des Premières Nations et d'autres parties prenantes autochtones (28). Dans le cadre de ce plan, des antiviraux et des trousseaux de diagnostic ont été prépositionnés dans 21 collectivités autochtones éloignées en vue d'accélérer le diagnostic et les soins.

Enfants

On a constaté que les enfants de moins de cinq ans ou qui souffraient de certaines maladies chroniques, en particulier de troubles neurodéveloppementaux, présentaient un risque accru de complications et de décès liés à la grippe H1N1 pandémique. Des données provenant des États-Unis ont indiqué que le nombre de décès chez les enfants présentant des pathologies à risque élevé (67 %) était plus important au cours de la pandémie de 2009 que lors des saisons grippales précédentes (29). On en a conclu qu'un diagnostic précoce suivi de l'instauration d'un traitement antiviral était crucial pour ce groupe.

Les recommandations de la Société canadienne de pédiatrie préconisent l'emploi prophylactique des antiviraux dans les établissements collectifs dès le premier cas diagnostiqué. Dans le cadre familial, elles conseillent d'envisager le traitement des membres du foyer qui ne sont pas affectés (30).

L'absence de résultats d'études cliniques randomisées évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'oseltamivir chez les enfants de moins d'un an reste une source de préoccupation (10).

Femmes enceintes

L'infection par le virus H1N1 pandémique a exposé les femmes enceintes à un risque disproportionné de décès. Au cours de la pandémie de 2009, la part des femmes enceintes dans le nombre total de décès était de 4 % au Canada et de 5 % aux États-Unis, alors qu'elles représentaient seulement 1 % de la population (26, 31). Il semble que le traitement antiviral précoce ait été associé à un nombre moins élevé d'admissions en unités de soins intensifs (USI) et de décès. Les patientes chez qui le traitement a été instauré plus de quatre jours après l'apparition des symptômes avaient six fois plus de chances d'être admises en USI que celles qui ont commencé le traitement dans les deux jours. Le traitement précoce a également été associé à une réduction de la durée de la maladie, à une moindre intensité des symptômes et à une réduction du nombre de complications, d'hospitalisations et de recours aux antibiotiques (31).

Au Canada, la plupart des femmes enceintes ont eu accès aux antiviraux par l'intermédiaire de leur médecin (32). Les recommandations concernant leur traitement manquaient de clarté, car différents échelons de gouvernement émettaient des messages disparates. Cela a entraîné une surabondance d'information et suscité un grand scepticisme chez les médecins et parmi le public. En prévision de l'avenir, il reste encore à mettre au point des recommandations cliniques pour la prise en charge et le traitement des femmes enceintes (33).

Collectivités éloignées

Pour que le traitement soit plus rapidement disponible dans les régions éloignées et mal desservies, il a été proposé qu'au cours d'une flambée, les agents de santé communautaire, le personnel paramédical ou d'autres



agents de santé publique soient autorisés à délivrer des antiviraux aux résidents lorsqu'aucun médecin ni aucune infirmière autorisée ne sont disponibles (34). Bien que cela puisse entraîner la délivrance d'antiviraux à des personnes faisant l'objet d'un faux diagnostic, les données probantes indiquent que tout retard dans le traitement des personnes atteintes de grippe H1N1 pandémique les expose à un risque accru de maladie grave et de complications (2).

Avantages d'un ciblage plus large

Environ un tiers des patients gravement malades ayant été admis en USI étaient auparavant en bonne santé et n'appartenaient à aucun groupe à risque connu (10). En novembre 2009, l'OMS a révisé ses directives pour recommander de traiter sans confirmation en

laboratoire les personnes présentant des symptômes grippaux dans les zones de circulation du virus H1N1 pandémique (35). Aux États-Unis, 40 % des enfants et 20 % des adultes hospitalisés pour des complications de la grippe H1N1 pandémique ne présentaient aucun facteur de risque. Il a donc été proposé pour l'avenir de recourir aux antiviraux selon le jugement clinique au cas par cas (36).

La comparaison des taux de mortalité du Chili et de l'Argentine permet de se faire une idée des conséquences d'un ciblage élargi. Le Chili a commencé à distribuer des antiviraux à grande échelle dès le début de la pandémie, alors qu'en Argentine, le traitement a d'abord été réservé aux patients hospitalisés, et ce jusqu'à l'apogée de la pandémie, après quoi les femmes enceintes et les autres groupes à risque élevé ont égale-

ment reçu un traitement. Ce n'est que vers la fin de la pandémie qu'il a été recommandé de traiter tous les cas. Au cours de la pandémie, l'Argentine a enregistré 1,44 décès pour 100 000 habitants, contre 0,8 pour le Chili (37).

Prévention ou traitement

Stratégies d'endiguement ou d'atténuation

Au début de la pandémie, l'Europe et l'Amérique du Nord ont adopté des stratégies très différentes. La comparaison entre l'approche européenne, qui consistait à endiguer l'épidémie (c'est-à-dire à essayer d'empêcher sa propagation au-delà des flambées initiales), et l'approche nord-américaine, qui consistait à mettre en œuvre des stratégies d'atténuation dès le départ, offre des enseignements importants pour les pandémies à venir (38). En Europe, certains pays, dont le Royaume-Uni, se sont lancés activement dans le dépistage de la maladie, la recherche des contacts et l'administration du traitement antiviral afin de retarder la transmission du virus. Les stratégies nord-américaines suivaient quant à elles les recommandations de l'OMS en prenant en charge les cas recensés (à partir de la Phase 4) et en ne traitant par antiviraux que les personnes courant un plus grand risque de maladie grave.

En règle générale, les stratégies d'endiguement nécessitent des efforts et ressources de santé publique conséquents pour repérer et traiter rapidement les malades. En outre, elles posent des problèmes de communication supplémentaires dès lors qu'elles sont abandonnées au profit de stratégies d'atténuation. Elles se sont avérées non viables lors de la pandémie de 2009 en Europe, si bien que le Royaume-Uni et d'autres pays sont assez vite passés à des

stratégies d'atténuation pour mieux utiliser leurs ressources (39).

Une analyse réalisée par l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) a conclu que « la propagation rapide du virus a empêché d'endiguer efficacement la pandémie de 2009 » (5). L'endiguement peut constituer une option viable si la grippe se déclare vers la fin de la saison normale, lorsque la transmission est censée ralentir. Des mesures d'endiguement énergiques peuvent alors retarder l'accélération de la pandémie, ce qui donne le temps de mieux s'y préparer et de mettre au point des vaccins. De plus, le dépistage et la documentation des premiers cas aident à rassembler les données cliniques nécessaires pour modifier les stratégies mises en place, de manière à mieux cibler la souche virale responsable. L'évaluation de ces cas peut être une source de données sur la proportion de personnes affectées dans chaque foyer, sur l'âge des personnes les plus touchées, sur la durée de la période infectieuse et sur l'efficacité des antiviraux pour mettre fin à l'excrétion virale asymptomatique et contribuer au développement de l'immunité.

L'endiguement peut être jugé efficace à l'échelle de l'individu, car un diagnostic et un traitement précoces réduiront probablement la gravité et la durée de la maladie. En revanche, il est plus difficile de mesurer l'efficacité des méthodes visant à retarder la pandémie à l'échelle de la population (40).

Les données de modélisation semblent indiquer que le traitement des cas déclarés et la prophylaxie chez les personnes en contact étroit avec les malades ont réduit la propagation de la maladie au Royaume-Uni d'environ 16 % (IC à 95 % de 12 à 20 %). L'impact à l'échelle de la population a probablement été moins



important, car la plupart des personnes affectées n'ont pas cherché à recevoir de soins (40). On suppose que des mesures d'endiguement plus rigoureuses, comme une fermeture plus précoce et plus longue des établissements scolaires, auraient pu limiter davantage la transmission de la maladie, mais au prix d'une augmentation des coûts et des perturbations sociales (14).

Quoi qu'il en soit, seuls les pays disposant d'un système de santé publique suffisamment doté en ressources humaines et matérielles pourraient mettre en œuvre des mesures d'endiguement à l'échelle de la population. L'Australie et la Nouvelle-Zélande avaient intégré des phases d'endiguement à leur plan de lutte contre la pandémie, ce qui est rare. Cependant, ces deux pays sont rapidement passés à une stratégie d'atténuation (41, 42).

Mesures de distanciation sociale

Les stratégies d'endiguement comprennent parfois des mesures telles que des fermetures d'établissements scolaires. Au Royaume-Uni, on a adopté cette méthode en début de pandémie; cependant, lorsqu'on s'est rendu compte que la plupart des personnes infectées par le virus H1N1 pandémique ne présentaient que des symptômes bénins, on a jugé que l'emploi prophylactique généralisé des antiviraux dans les établissements scolaires ne convenait pas, et cette approche n'a plus été adoptée que pour l'entourage immédiat des cas présumés ou confirmés, avant d'être abandonnée entièrement (7).

Les fermetures d'établissements scolaires ont d'importantes répercussions pour les élèves, les parents et les employeurs (20). En règle générale, les politiques visant à limiter les rassemblements de masse posent prob-

lème; cependant, en Europe et aux États-Unis, on continue de recommander aux personnes potentiellement infectées d'éviter les contacts étroits (2, 20).

Distribution et logistique

Un certain nombre de pays ont trouvé des solutions novatrices pour répondre à l'échelle locale aux défis du dépistage des personnes risquant le plus de contracter une maladie grave, de l'établissement des priorités d'accès au traitement et de la délivrance des antiviraux (2). Plusieurs de ces solutions sont décrites ci-après.

National Pandemic Flu Service [Service national de lutte contre la pandémie de grippe] (Royaume-Uni)

Au Royaume-Uni, le National Pandemic Flu Service (NPFS) a été mis en place comme moyen innovant d'accélérer la délivrance du traitement au public (43). Ce système a permis aux particuliers d'obtenir une évaluation par téléphone ou une auto-évaluation en ligne pour déterminer s'ils avaient la grippe. Lorsque c'était le cas, on leur a attribué un numéro de référence unique leur permettant d'aller retirer leurs médicaments antiviraux à la pharmacie de leur quartier ou, en l'absence de pharmacie, dans un des points de délivrance mis en place et tenus par les agents de santé communautaire du NHS (National Health Service). Le système était mobilisé selon les besoins, et sa capacité était ajustée en fonction de la demande.

Ce système avait pour objectif de dispenser à ceux qui en avaient besoin un traitement antiviral ainsi que des conseils pour soulager leurs symptômes, tout en allégeant la charge des services de santé de premier échelon (44). D'après un rapport du *National Health Service* (NHS) du comté du Somerset, le NPFS a permis à l'organisme de recentrer

son activité sur la conduite des affaires courantes et « a été généralement bien accueilli par le personnel » (44). Une enquête réalisée à mi-parcours (en juillet 2009) a permis de constater que les taux de recours au NPFS étaient positifs et que les utilisateurs étaient satisfaits des services en ligne (88 %) et par téléphone (85 %) (4).

L'emploi des pharmacies comme points de délivrance a été jugé essentiel au succès de la stratégie de

En C.-B., les antiviraux étaient délivrés gratuitement à toute personne possédant une ordonnance.

distribution des antiviraux du NHS dans le Somerset (44). La coopération avec les pharmacies chargées de la réception, de l'entreposage et de la distribution des antiviraux s'est avérée extrêmement efficace et fait désormais partie des plans nationaux de préparation aux pandémies. Le ministère de la Santé a déterminé qu'une autre « pratique optimale » consistait à charger des personnes saines, appelées « *flu friends* », d'aller chercher les antiviraux à la place des patients grippés de manière à protéger les autres contre l'exposition au virus.

Le rapport du NHS du Somerset a fait ressortir certains problèmes, notamment le fait que les renseignements donnés au public sur les points de délivrance étaient souvent inexacts et longs à corriger ou à modifier (44). On a généralement insisté sur l'importance d'une bonne communication et d'une définition

claire des rôles des différentes parties prenantes pour le bon déroulement des opérations. Le maintien d'un effectif suffisant pour accomplir les différentes tâches s'est avéré problématique, en raison de la lourde charge de travail et de l'impact de la maladie sur le personnel. On a suggéré la mise au point d'un plan de continuité des opérations en prévision des pandémies futures. La tenue à jour des informations sur les niveaux des stocks d'antiviraux constituait un autre problème, et ce malgré l'introduction en cours de route d'un système de suivi électronique.

L'examen officiel de la réponse du Royaume-Uni à la pandémie de grippe de 2009 indique qu'il faudrait procéder à une évaluation indépendante du NPFS qui se pencherait sur « la rentabilité, l'analyse des risques et les possibilités d'application plus large » (7). Il recommande également d'établir les déclencheurs de la mise en œuvre et de la cessation des activités de ce service avant toute pandémie future.

L'édition 2009-2010 du plan de préparation aux pandémies des États-Unis prévoit notamment l'accès rapide à une consultation par téléphone et à une évaluation clinique pour les patients courant un risque de complications ou déclarant souffrir de symptômes graves (45).

Distribution par les pharmacies

En Ontario, en C.-B., et peut-être dans d'autres provinces canadiennes, les antiviraux ont été distribués principalement par l'intermédiaire des pharmacies. Le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario (MSSLD) a établi un partenariat avec l'*Ontario Pharmacists' Association* [Association des pharmaciens de l'Ontario] afin d'assurer la disponibilité immédiate des antiviraux pour ceux qui en avaient besoin (46). Des quantités

prédéterminées d'antiviraux provenant des réserves provinciales ont été livrées aux pharmacies, qui étaient chargées de les entreposer en lieu sûr et de les tenir séparés des stocks commerciaux. En C.-B., les antiviraux étaient délivrés gratuitement à toute personne possédant une ordonnance (28). On n'a eu recours à la prophylaxie post-exposition que dans des circonstances particulières (comme la lutte contre les flambées survenant dans les établissements de soins de longue durée).

En C.-B., c'est chez les enfants et adolescents de 1 à 17 ans que l'on a enregistré les plus forts taux d'ordonnances exécutées. Un rapport sur la réponse de cette province estime que la distribution gratuite des antiviraux pourrait bien avoir réduit presque de moitié le nombre de cas graves (28).

Les membres de l'Association des infirmières et infirmiers autorisés de l'Ontario se sont accordés à dire qu'il était « extrêmement bénéfique » d'avoir accès à la réserve provinciale d'antiviraux. Cela leur a permis d'acheter ces médicaments sans demander d'autorisation préalable à l'organisme et d'agir de manière autonome et responsable sans aucune ingérence (47).

En Norvège, face à la propagation rapide du virus H1N1 pandémique, l'oseltamivir et le zanamivir ont été délivrés sans ordonnance sur consultation d'un pharmacien qualifié (48). Le ministre de la Santé norvégien a déclaré : « Nous délivrons ces médicaments sans ordonnance pour que les malades se les procurent plus facilement et pour alléger la charge de travail des médecins » (48).

Recours aux bénévoles

Le *Medical Reserve Corps* des États-Unis est un réseau national de groupes de bénévoles qui viennent

appuyer les efforts des services de santé publique des collectivités locales, notamment en cas d'urgence sanitaire (20). Ils ont constitué une précieuse ressource face à la flambée de grippe H1N1 pandémique, et ce de plusieurs façons : en pourvoyant le personnel de tri téléphonique, en assurant la réception, l'inventaire et le tri des produits pharmaceutiques de la *Strategic National Stockpile* (Réserve nationale stratégique), en livrant les lots de médicaments et en enseignant la bonne technique de lavage des mains dans les établissements scolaires.

Amélioration de la distribution et du ciblage des antiviraux – Enseignements

Peu d'analyses complètes et indépendantes des réponses des différentes nations à la pandémie de 2009 ont été publiées. Cependant, les rapports disponibles font ressortir des thèmes communs qui sont résumés ci-dessous.

Planification

L'expérience a montré que les plans d'intervention efficaces sont fondés sur des données scientifiques probantes et que leur mise en œuvre nécessite des moyens (personnel, infrastructure) et des accords officiels (7, 20). Les examens de la réponse à la pandémie de 2009 insistent sur les défis inhérents à la coordination des efforts entre les divers échelons de gouvernement et le secteur privé (7, 20). Ils soulignent que les plans doivent être mis à l'essai dans le cadre d'exercices (32). On a proposé d'établir un cadre éthique, mis au point par un organisme indépendant, pour faciliter les décisions des planificateurs, des responsables des politiques et des professionnels de la santé, notamment en ce qui concerne les priorités dans la délivrance des antiviraux aux différents groupes de la population (7).

Les réponses doivent aussi être assez souples pour être adaptées selon les caractéristiques et l'évolution des différentes pandémies (32, 49). D'après une analyse de la réponse américaine, « même si les plans de préparation se fondent sur des expériences passées, chaque flambée est unique et imprévisible, et nécessite une réévaluation constante des priorités et des recommandations destinées au public et au personnel médical » (20). Le choix de la stratégie à adopter (endiguement ou atténuation), la décision de fermer ou non des établissements scolaires et la meilleure manière d'assurer une communication optimale avec le public dépendent de l'évolution des circonstances et des ressources disponibles et varient d'un lieu à l'autre. Bien que l'examen du Royaume-Uni ait conclu qu'il était « tout à fait compréhensible » que différents pays mettent en œuvre des stratégies d'emploi des antiviraux différentes (7), un analyste a estimé que les plans nationaux de lutte contre les pandémies ne devraient être modifiés que conformément aux recommandations de l'OMS pour s'assurer qu'ils ne divergent pas trop (50).

Recommandations

Un certain nombre de rapports ont souligné que les recommandations destinées aux professionnels de la santé étaient souvent modifiées et se contredisaient parfois^(20, 51). Au Canada, aux États-Unis et dans certains pays d'Europe, on s'est inquiété du fait que ces recommandations divergentes rendaient la mise en œuvre des plans difficile pour le personnel de santé et déroutante pour le public. L'Association médicale canadienne a lancé un appel pour que l'on « cherche à établir d'avance un engagement pancanadien envers une réponse nationale harmonisée et unique aux guides de pratique clinique, y compris [l'utilisation d'antiviraux],

en période de crise possible en santé publique » (51).

Il se peut que la difficulté réside en partie dans l'adaptation des plans à une situation évoluant rapidement. Plusieurs facteurs concrets déterminent l'efficacité des approches proposées, qui doivent tenir compte des avantages aussi bien pour l'individu que pour la population (13). On a suggéré de recourir à la modélisation mathématique pour évaluer systématiquement l'effet des divers facteurs sur les différentes approches (13).

Communication et information

L'importance de la communication vers le public et les prestataires de soins, ainsi qu'entre ces derniers, a constitué un thème récurrent. Il est essentiel d'informer le public de manière à promouvoir les comportements adéquats (toussez dans sa manche, se laver les mains, rester chez soi) (32). Au cours de la pandémie de 2009, les recommandations ont évolué, et il a parfois été difficile d'obtenir des renseignements auprès des responsables de santé nationaux; cela a entravé la communication vers le grand public et a parfois empêché les services de santé locaux d'obtenir des antiviraux au moment voulu (20, 44).

Plusieurs examens de la réponse à la pandémie soulignent l'importance d'établir une communication efficace entre le secteur de la santé publique et celui des soins primaires, ainsi qu'avec le grand public (8, 20, 51). L'Association médicale canadienne a appelé à adopter une stratégie de communication nationale qui s'appuie sur les méthodes de communication avec les médecins déjà en place. Selon elle, « l'intégration du savoir-faire en soins primaires dans la planification de la santé publique à tous les paliers nous aiderait à éviter des problèmes et améliorerait notre intervention. » (51).

Une analyse de la réponse des États-Unis a souligné les problèmes particuliers posés par la communication avec les populations à haut risque. Les minorités raciales et ethniques tendent à être beaucoup plus touchées par les flambées, tout en faisant souvent partie de ceux qui font le moins confiance aux recommandations et aux messages émis par le gouvernement (20). Cette analyse a recommandé de consentir des efforts particuliers pour développer les relations avec les groupes minoritaires avant les situations d'urgence et, en cas de pandémie, de communiquer par des messages transparents, simples et adaptés qui trouvent un écho parmi leurs membres.

Organisation

Plusieurs pays ont eu du mal à déterminer le moment opportun pour mettre en œuvre les différentes mesures de lutte contre la pandémie. Il a été recommandé d'établir des définitions claires et une méthode de déclenchement des mesures de lutte contre la pandémie reposant sur des données probantes (7, 13, 20). On a également souligné qu'il était indispensable de définir clairement les cas pour orienter le traitement et éviter de retarder inutilement son instauration (13).

De même, il est nécessaire de mettre en place des plans clairement énoncés pour optimiser l'utilisation des réserves. Et il est indispensable de convenir à l'avance des objectifs, des protocoles et des systèmes d'administration et de délivrance (2).

Références :

1. Agence de la santé publique du Canada. Plan canadien de lutte contre la pandémie d'influenza dans le secteur de la santé – Annexe E, Utilisation des médicaments antiviraux durant une pandémie. [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcp/ann-e-fra.php>.

2. Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies. On public health use of influenza antivirals during influenza pandemics (with particular reference to the pandemic (H1N1) 2009). Stockholm, 2009 [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_On_Public_Health_Use_of_Influenza_Antivirals_during_Influenza_Pandemics.pdf.
3. Wikipedia. 2009 flu pandemic timeline. [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://en.wikipedia.org/wiki/2009_flu_pandemic_timeline.
4. Présidence belge du Conseil européen. Sécurité sanitaire : les leçons de la pandémie A(H1N1) 2009 – pour une meilleure gestion des futures menaces contre la santé. Compte rendu de conférence, juillet 2010 – National Pandemic Flu Service: Rapid Antiviral Distribution During H1N1 Pandemic. Bruce Taylor. [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/eutrio/health/AH1N1/index.htm?&fodnlang=fr>.
5. Organisation panaméricaine de la santé. PAHO/WHO Offer Advice on Pandemic Plans. PAHO Today, Newsletter of the Pan-American Health Organization, septembre 2005. [cité le 10 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.paho.org/english/dd/pin/ptoday08_sep05.htm.
6. U.S. Department of Health and Human Services. HHS Pandemic Influenza Plan, Appendix D: NVAC/ACIP Recommendations on Use of Vaccines and NVAC Recommendations on Pandemic Antiviral Drug Use. [cité le 10 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/appendixd.html>.
7. Dame Deirdre Hine. The 2009 Influenza Pandemic: An independent review of the UK response to the 2009 influenza pandemic. Londres, juillet 2010. [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.dhsspsni.gov.uk/the2009influenzapandemic_acc.pdf.
8. Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies. Interim Guidance, Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics (with particular reference to the pandemic (H1N1) 2009), Stockholm, juin 2009 [mis à jour le 18 août 2009; cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_GUI_Public_Health_use_of_Influenza_Antivirals_during_Influenza_Pandemic.pdf.
9. Cheng AC, Dwyer DE, Kotsimbos ATC, Starr M, Korman TM, BATTERY JB, et al.

- Summary of the Australasian Society for Infectious Diseases and the Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines: treatment and prevention of H1N1 influenza 09 (human swine influenza) with antiviral agents. *Med J Aust.* 2009;191(3):142-5.
10. Organisation mondiale de la santé. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza (H1N1) 2009 and Other Influenza Viruses. [révisé en février 2010; cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt_part2.pdf.
 11. Patel A, Gorman SE. Stockpiling antiviral drugs for the next influenza pandemic. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(3):241-3.
 12. Merler S, Ajelli M, Rizzo C. Age-prioritized use of antivirals during an influenza pandemic *BMC Infectious Diseases* 2009, **9**:117 doi:10.1186/1471-2334-9-117 [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/117>.
 13. McCaw JM, Wood JG, McBryde ES, Nolan TM, Wu JT, Lipsitch M, et al. Understanding Australia's influenza pandemic policy on the strategic use of the antiviral drug stockpile. *Med J Aust.* 2009;191(3):136-7. [cité le 24 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.mja.com.au/public/issues/191_03_030809/mcc10652_fm.html.
 14. Health Protection Agency (Royaume-Uni). The role of the Health Protection Agency in the 'containment' phase during the first wave of pandemic influenza in England in 2009, mars 2010. [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1274088320581.
 15. Organisation mondiale de la santé. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance November 2009 [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf.
 16. Organisation panaméricaine de la santé. Considerations and interim recommendations for the clinical management of human infection with the pandemic influenza (H1N1) 2009 virus. PAHO/WHO expert consultation. Version actualisée. 16 juillet 2009. [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/informe_consulta%20expertos_clinica_ENG.pdf.
 17. Trust for America's Health, Pandemic Flu Preparedness: LESSONS FROM THE FRONTLINES. [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://healthyamericans.org/assets/files/pandemic-flu-lesson.pdf>.
 18. Ministère de la Santé (Royaume-Uni). Antiviral prophylaxis. Guidance on the use of prophylaxis with antiviral medicines during the H1N1 (swine flu) pandemic, octobre 2009 [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_107132.pdf.
 19. Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur les options pour la gestion de la Réserve nationale d'antiviraux, Addendum (19 juin 2009). [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerter/h1n1/antivir/add-fra.php>.
 20. Trust for America's Health, Fighting Flu Fatigue, Issue Brief, novembre 2010 [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://healthyamericans.org/assets/files/TFAH2010FluBriefFINAL.pdf>.
 21. Dimitrov N, Goll S, Hupert N, Pourbohloul B, Meyers LA. Optimizing tactics for use of the U.S. Antiviral Strategic National Stockpile for Pandemic (H1N1) Influenza, 2009. *PLoS Curr.* 2009 Nov 4:RRN1127. [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2774563/>.
 22. Organisation mondiale de la santé. Considérations éthiques dans l'élaboration des mesures de santé publique face à une pandémie de grippe. WHO/CDS/EPR/GIP/2007.2. [cité le 11 novembre 2010] Disponible en ligne : http://www.who.int/ethics/WHO_CDS_EPR_GIP_2007.2_fre.pdf.
 23. Organisation mondiale de la santé. Recommandations de l'OMS relatives à la période postpandémique. Actualités en bref du 10 août 2010 [cité le 11 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100810/fr/index.html.
 24. Goldstein E, Miller JC, O'Hagan J, Lipsitch M. Predisposing of antivirals to high-risk individuals in an influenza pandemic. *PLoS Curr.* 2009 Aug 21:RRN1007. (Update in: *Influenza Other Respi Viruses.* 2010;4(2):101-12.)
 25. Webster P. Federal policies fuel spread of swine flu, experts say. *CMAJ* 2009;181(5):E90-E91. [cité le 10 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.cmaj.ca/content/181/5/E90.full>.
 26. Spika JS. Severe H1N1 Disease: Preventing Cases, Reducing Mortality, 2-3 septembre 2009, exposé présenté par l'ASPC.
 27. Laing E. Determinants of Vaccine and Antiviral uptake in First Nations communities during pH1N1 outbreak in a Canadian Province. Exposé présenté par la CPHA, 13-16 juin 2009 [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://resources.cpha.ca/CPHA/Conf/Data/A10-756ae.pdf>.
 28. Bureau de l'administrateur en chef de la santé publique (C.-B.) B.C.'s Response to the H1N1 Pandemic – A Summary Report, juin 2010 [cité le 10 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.health.gov.bc.ca/pho/pdf/PHO_Report_BC_Response_to_the_H1N1_Pandemic_June2010.pdf.
 29. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection --- United States, April--August 2009. [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5834a1.htm>.
 30. Allen UD, Aoki FY, Stiver HG, the Canadian Paediatric Society and the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(5):273–284. [cité le 6 juin 2012]. Disponible en ligne : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095091/>.
 31. Siston A, 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* Vol. 303 No. 15, 21 avril 2010 [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/303/15/1517>.
 32. Scott K. Pandemic influenza H1N1 2009 – the Canadian Experience. *J Popul Ther Clin Pharmacol* Vol 17(3) Fall 2010: e358-e362: 26 octobre 2010 [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.cjcp.ca/jptcp10067_e358-e362_kscott-r169976.
 33. Association médicale canadienne. Témoignage de l'AMC devant le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie. Étude sur les préparatifs d'urgence en cas de pandémie au Canada, 22 octobre 2010 [cité le 9 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.cma.ca/multimedia/CMA/Content/Images/Inside_cma/Submissions/2010/Senate-Social-Affairs-H1N1-Oct2010_fr.pdf.

34. Kondro W. Dispensing antivirals in underserved communities. *CMAJ* 2009;181(9):E199-E200.
35. Zarocostas J. WHO recommends early antiviral treatment for at risk groups with suspected swine flu. *BMJ* 2009 Nov 13;339:b4831. doi: 10.1136/bmj.b4831. [cité le 10 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b4831.full?sid=73eae3f5-fb82-4703-ad69-b0c08144486d>.
36. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Quick Facts for Clinicians on Antiviral Treatments for 2009 H1N1, 4 novembre 2009 [cité le 10 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.cdc.gov/H1N1flu/antivirals/facts_clinicians.htm.
37. Goldstein E, Lipsitch M. Antiviral usage for H1N1 treatment: pros, cons and an argument for broader prescribing guidelines in the United States. *PLoS Curr.* 2009 Oct 29;RRN1122. [cité le 10 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770576/>.
38. Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 - mitigation and delaying policies and practices. *Euro Surveill.* 2009;14(29):pii=19279. [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19279>.
39. Présidence suédoise de l'Union européenne. Summary from the Presidency meeting: Pandemic influenza preparedness – lessons learned and next steps; Jönköping, 2-3 juillet 2009. [cité le 12 novembre 2010] Disponible en ligne : http://www.se2009.eu/polo-poly_fs/1.8266!menu/standard/file/Summary_draft_J%C3%B6nk%C3%B6ping_090705_final.pdf.
40. Health Protection Agency (Royaume-Uni). Epidemiological report of pandemic (H1N1) 2009 in the UK April 2009 – May 2010 [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1284475321350.
41. Jennings LC. Influenza A(H1N1)09: New Zealand's response to the pandemic threat; as cited in Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 - mitigation and delaying policies and practices. *Euro Surveill.* 2009;14(29):pii=19279. [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19279>.
42. Ministère australien de la Santé et des Services aux personnes âgées. New Pandemic Phase – Protect. 17 juin 2009. [cité le 6 juin 2012]. Disponible en ligne : <http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/mr-yr09-nr-nr082.htm>.
43. Site Web du National Pandemic Flu Service, National Health Service (Royaume-Uni). [cité le 23 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.direct.gov.uk/en/groups/dg_digitalassets/@dg/@en/documents/digitalasset/dg_178842.htm.
44. Yates J, Wilson S. Review of NHS Somerset Response to the H1N1 Flu Pandemic 2009/2010, NHS Somerset, juillet 2010. [cité le 23 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.somerset.nhs.uk/welcome/about-us/board/papers?asset=12269&cassetdet29004=12269&categoryesctl283518=1286>.
45. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season, 7 décembre 2009. [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>.
46. Ministère de la Santé et des Soins de longue durée (Ontario, Canada). Guidance for Pharmacists and Pharmacies on Ontario's Antiviral Distribution Strategy for Managing Influenza-Like Illness during Pandemic (H1N1) 2009 – Summary. 13 novembre 2009 [cité le 23 novembre 2010]. Ce document n'est plus disponible en ligne; résumé dans : *Pandémie de grippe (H1N1) 2009 : Examen du plan d'intervention de l'Ontario* [cité le 31 mai 2012]. Disponible en ligne : http://www.health.gov.on.ca/en/public/publications/ministry_reports/h1n1_review/h1n1_review.pdf.
47. Association des infirmières et infirmiers autorisés de l'Ontario. Feedback on MOHLTC H1N1 response (lettre), 21 avril 2010.
48. Norway Post / AP. Norway to offer Tamiflu over the counter, 4 novembre 2009 [cité le 12 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://blog.norway.com/2009/11/04/norway-to-offer-tamiflu-over-the-counter/>.
49. Organisation panaméricaine de la santé. Response to pandemic H1N1 in the Americas. Disponible en ligne : http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=805&Itemid=569&lang=en.
50. Leung GM, Nicoll A. Reflections on Pandemic (H1N1) 2009 and the International Response. *PLoS Med* 2010;7(10):e1000346. [cité le 23 novembre 2010]. Disponible en ligne : <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000346>.
51. Turnbull J. Témoignage de l'AMC devant le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie. *Étude sur les préparatifs d'urgence en cas de pandémie au Canada*, 22 octobre 2010 [cité le 23 novembre 2010]. Disponible en ligne : http://www.cma.ca/multimedia/CMA/Content/Images/Inside_cma/Submissions/2010/Senate-Social-Affairs-H1N1-Oct2010_fr.pdf.



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

413-445 AVENUE ELLICE, WINNIPEG, MB R3B 3P5

204.943.0051

NCCID@ICID.COM

WWW.CCNMI.CA

La production du présent document a été rendue possible grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Les opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de l'Agence de la santé publique du Canada.