



Le traitement antiviral de la grippe pandémique A(H1N1) : posologie, traitement d'association et résistance

Mark A. Downing et Allison J. McGeer
Université de Toronto, Toronto (Ontario)

Points clés :

- Les inhibiteurs de la neuraminidase, l'oseltamivir et le zanamivir, étaient les médicaments de prédilection contre la grippe pandémique A(H1N1) (ou pH1N1).
- La dose d'oseltamivir normalement recommandée chez les adultes atteints de la grippe pH1N1 est de 75 mg par voie orale deux fois par jour.
- Chez les patients atteints de la grippe pH1N1 qui sont gravement malades, on a montré que la biodisponibilité de l'oseltamivir est comparable à celle observée chez les patients ambulatoires en bonne santé, ce qui donne à penser qu'on peut obtenir chez eux une suppression virale optimale et que des doses supérieures à 75 mg deux fois par jour sont peu susceptibles de produire des avantages supplémentaires.
- Le volume de distribution du carboxylate d'oseltamivir a été semblable chez des patients obèses morbides et chez des témoins non obèses souffrant de la grippe pH1N1, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose.
- Bien que les concentrations de carboxylate d'oseltamivir aient été 30 % plus basses chez des patientes enceintes que chez des femmes qui n'étaient pas enceintes, les concentrations de médicament actif étaient nettement supérieures à celles nécessaires pour inhiber la réplication virale.
- Certaines associations de plusieurs antiviraux pourraient avoir un effet synergique contre la grippe pH1N1.
- La résistance à l'oseltamivir des virus de la grippe est conférée par une mutation du gène de la neuraminidase qui cause un changement d'acide aminé dans la protéine. La prévalence de la grippe pH1N1 résistante demeure à ce jour faible.

Introduction

L'analyse intitulée *Antiviral Therapy for Pandemic Influenza A (H1N1) Infection: A Meta-Analysis* (le traitement antiviral de la grippe pandémique A(H1N1) : une méta-analyse), a examiné les données probantes sur l'efficacité du traitement antiviral et de la prophylaxie de la grippe pandémique A(H1N1) (ou pH1N1). Au cours de la pandémie de grippe A(H1N1) de 2009, le traitement des adultes a posé certains problèmes secondaires, notamment en ce qui a trait à la voie d'administration des médicaments, aux posologies convenables des antiviraux, à l'utilisation du traitement d'association et au développement d'une résistance aux antiviraux. La présente analyse porte sur les données probantes sur ces problèmes obtenues au cours de la pandémie de 2009.

Voie d'administration, posologie et traitement d'association

Les antiviraux actuels qui agissent sur la grippe sont les adamantanes et les inhibiteurs de la neuraminidase. Comme les adamantanes ont été



inactives contre la grippe pH1N1, la présente analyse portera uniquement sur les inhibiteurs de la neuraminidase. L'oseltamivir et le zanamivir sont les deux inhibiteurs de la neuraminidase utilisés à ce jour; le peramivir fait l'objet d'essais cliniques et, pendant la pandémie, ne pouvait être obtenu qu'en vertu du programme de distribution de médicaments d'urgence, et le laninamivir, médicament à action prolongée administré par voie parentérale, a récemment été homologué au Japon.

L'oseltamivir est un promédicament (phosphate d'oseltamivir) qui, une fois pris par voie orale, est transformé par métabolisme en sa forme active, le carboxylate d'oseltamivir. C'était le médicament de prédilection au cours de la pandémie de grippe A(H1N1) de 2009 en raison de sa distribution systémique (biodisponibilité d'environ 80 %) et de son excellent profil d'innocuité (1). Le zanamivir en inhalation est approuvé pour le traitement de la grippe pH1N1 non compliquée. Toutefois, comme moins de 2 % de la dose passe dans la circulation générale, il n'est pas recommandé contre la grippe compliquée (2-4). Par ailleurs, comme le zanamivir en nébulisation bouche le tube du respirateur, son utilisation est problématique chez les patients intubés (4). Deux médicaments expérimentaux sous forme parentérale étaient sur le marché au moment de la pandémie de grippe H1N1, le zanamivir et le peramivir. Ils étaient surtout indiqués après l'échec du traitement par l'oseltamivir, quand on soupçonnait une résistance à l'oseltamivir et chez les patients chez qui l'absorption gastro-intestinale était une grande source

d'inquiétude (2). Selon une étude de surveillance menée aux États-Unis auprès de patients hospitalisés souffrant de la grippe pH1N1, huit patients (0,1 %) avaient été traités par la forme intraveineuse du zanamivir et 33 patients (0,4 %) avaient été traités par la forme intraveineuse du peramivir, mais 99 % des patients avaient été traités par l'oseltamivir (5). La grande majorité des patients traités par les antiviraux administrés par voie parentérale étaient ceux des unités de soins intensifs (93 %). Malheureusement, faute de données issues d'études de grande envergure sur l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, leur utilité demeure incertaine.

La dose d'oseltamivir normalement recommandée chez les adultes atteints de la grippe pH1N1 est de 75 mg par voie orale deux fois par jour. Pendant la pandémie de grippe H1N1, on a craint que la dose d'oseltamivir soit insuffisante chez les patients gravement malades en raison de l'altération de l'absorption gastrique et du fardeau global de la maladie chez ces patients. L'Organisation mondiale de la santé a recommandé d'envisager une dose de 150 mg deux fois par jour dans les cas graves, bien qu'il n'y ait pas de données probantes pour démontrer le bien-fondé de cette recommandation (3). La question de l'administration d'une dose supérieure a été examinée par Ariano et ses collaborateurs au cours d'une étude menée auprès de 44 patients gravement malades chez qui une grippe pH1N1 était soupçonnée ou confirmée et qui avaient reçu la dose habituelle de 75 mg deux fois par jour (6). Les auteurs ont constaté que les concentrations de carboxylate d'oseltamivir médianes et minimales ainsi que l'aire sous la courbe des concentrations de carboxylate d'oseltamivir étaient semblables chez leurs patients et chez les

sujets ambulatoires en bonne santé d'études antérieures de l'efficacité. Comme ces concentrations étaient toutes nettement supérieures aux concentrations maximales inhibitrices 50 % suggérées pour obtenir une suppression virale optimale, les auteurs ont conclu que des doses supérieures à 75 mg deux fois par jour étaient peu susceptibles de produire des avantages supplémentaires.

La question de l'insuffisance de la dose a aussi été soulevée chez les patients obèses morbides. L'étude menée par Ariano et ses collaborateurs a permis de jeter une certaine lumière sur la question, ayant révélé qu'il n'y avait pas de lien entre la masse corporelle et le volume de distribution (6). Une plus récente étude pharmacocinétique a révélé que le volume de distribution du carboxylate d'oseltamivir était semblable chez des patients obèses morbides et chez des témoins non obèses souffrant de la grippe pH1N1, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (7). Par ailleurs, on a montré que chez les patientes enceintes, les concentrations de carboxylate d'oseltamivir sont 30 % plus faibles, probablement en raison de l'augmentation de la clairance de la créatinine (8). Quoiqu'il en soit, cette étude a quand même démontré que les concentrations de carboxylate d'oseltamivir étaient nettement plus élevées que celles nécessaires pour inhiber la réplication virale.

L'excellent profil d'innocuité de l'oseltamivir est un des arguments qui plaident en faveur de l'augmentation de la dose. Des doses de jusqu'à 450 mg deux fois par jour ont été bien tolérées (9), les effets secondaires les plus courants ayant été maux de tête, nausées et vomissements. Les effets sur la grossesse ont aussi récemment été étudiés chez des patientes enceintes traitées par

l'oseltamivir : l'hypoglycémie transitoire tardive a été plus fréquente, mais il n'y a pas eu de différences pour ce qui est des autres effets indésirables entre les enfants qui avaient été exposés aux inhibiteurs de la neuraminidase *in utero* et ceux qui ne l'avaient pas été¹⁰. Par conséquent, bien qu'on n'ait pas encore de données pharmacocinétiques démontrant le bien-fondé d'une augmentation de la dose ou de la durée du traitement, une telle démarche pourrait être envisagée dans certains cas.

Comme la dose et la voie d'administration sont incertaines chez les patients qui présentent une grippe pH1N1 grave et comme on craint le développement d'une résistance, on a avancé que l'association de deux inhibiteurs de la neuraminidase pourrait être utile. On a montré que dans un modèle murin, l'oseltamivir et le peramivir avaient des effets additifs, même s'ils partagent le même site de liaison (11). Une étude de série de cas sur 21 patients atteints de la grippe pH1N1 grave a révélé que l'administration concomitante d'oseltamivir par voie orale et de zanamivir en inhalation n'avait pas produit d'avantages supplémentaires : le taux de mortalité a été de 23,8 % (12), par rapport à 17 à 46 % au cours d'importantes études menées auprès de patients atteints de la grippe pH1N1 grave ayant reçu une monothérapie par l'oseltamivir (13-15). Un essai contrôlé randomisé a été mené pour comparer l'oseltamivir administré par voie orale, le zanamivir en inhalation et l'association des deux chez des patients ambulatoires souffrant de la grippe saisonnière (16). Les chercheurs ont constaté que le traitement d'association était inférieur à la monothérapie par l'oseltamivir du point de vue tant de la réponse virologique que de la réponse clinique. Une étude sur l'association oseltami-

vir-ribavirine-aman-tadine a démontré que cette association de médicaments avait des effets synergiques *in vitro* et qu'elle était même efficace contre les souches du virus pH1N1 résistantes à l'oseltamivir (17, 18). La synergie n'a pas de fondement théorique solide, mais il existe certaines données probantes empiriques et d'autres essais cliniques devront être menés pour évaluer cette association de trois médicaments.

Résistance

Dans le passé, toutes les souches de la grippe A et B étaient sensibles aux inhibiteurs de la neuraminidase. Une importante résistance à l'oseltamivir, en particulier du virus de la grippe saisonnière A(H1N1), a été signalée pour la première fois au cours de la saison grippale 2008-2009; toutefois, à ce moment, la prévalence des souches résistantes du virus H1N1 était faible (19). La résistance était conférée par une mutation du gène de la neuraminidase causant un changement d'acide aminé (remplacement de l'histidine par la tyrosine) en position 275 (H275Y). Selon une méta-analyse effectuée en septembre 2010 (portant sur les études sur le virus pH1N1 menées jusque-là), l'incidence globale de la résistance à l'oseltamivir était d'environ 2,6 %; les études étaient toutefois très hétérogènes (20).

De récentes études de cohortes ont permis de mieux comprendre l'épidémiologie de la résistance aux



antiviraux pendant la pandémie. Au Japon, qui représente jusqu'à 70 % de la consommation mondiale d'oseltamivir, on a estimé que le taux de résistance était faible, soit de 1,4 % (21). Un lien épidémiologique était possible dans seulement deux des 61 cas de résistance, la grande majorité des cas de résistance étant survenue de façon sporadique pendant le traitement, et rien ne donnait à penser qu'il y avait eu transmission de la résistance. À ce jour, on a signalé seulement trois cas de transmission de souches du virus pH1N1 résistantes à l'oseltamivir. Les deux premiers concernaient deux patients immunodéprimés (un au Royaume-Uni et un aux États-Unis) de services d'hématologie-oncologie (22, 23). Le troisième, signalé au Vietnam, est particulièrement inquiétant, car

il fait état de la transmission d'une souche résistante à l'oseltamivir à sept sujets en bonne santé à bord d'un train (20). Une résistance au zanamivir de souches de la grippe saisonnière H1N1 a été documentée, mais on n'a à ce jour signalé qu'une légère réduction de la sensibilité du virus pH1N1 (24).

On craint particulièrement qu'une résistance aux antiviraux se développe chez les patients qui souffrent d'hémopathies malignes, car la réduction de la charge virale est impossible chez eux. Une étude de surveillance de grande envergure menée aux Pays-Bas a révélé que parmi 18 cas de résistance à l'oseltamivir, 11 concernaient des patients souffrant de troubles hématologiques²⁵. Une étude de cohortes menée à Seattle pour évaluer la résistance à l'oseltamivir chez 33 patients souffrant de troubles hématologiques/oncologiques a révélé qu'une résistance était présente chez un patient avant la mise en route du traitement et chez huit patients après la mise en route du traitement (26). Une étude australienne menée auprès de dix patients souffrant de maladies hématologiques a révélé que le virus pH1N1 était toujours présent chez sept patients après au moins quatre jours de traitement par l'oseltamivir selon un second test des acides nucléiques, et que la mutation H275Y de la neuraminidase était présente chez quatre de ces patients (27). On a avancé une hypothèse voulant que les charges virales élevées favorisent l'émergence d'une résistance, mais d'autres études sur de plus importantes cohortes devront être menées pour la confirmer.

¹ La valeur adaptative d'un virus témoigne de son adaptation répliquative à son environnement et est liée à la capacité du virus de se répliquer dans un milieu donné, d'être transmis à un nouvel hôte et de causer une maladie.

La mutation H275Y est maintenant établie dans les virus de la grippe saisonnière A(H1N1) en circulation en présence d'utilisation de l'oseltamivir, mais elle semble avoir peu d'effet sur la valeur adaptative du virus¹ (28), probablement en raison d'une mutation secondaire qui rend la protéine neuraminidase stable. Certaines données probantes *in vitro* semblent aussi indiquer que la mutation H275Y pourrait être un événement secondaire à des muta-

On craint particulièrement qu'une résistance aux antiviraux se développe chez les patients qui souffrent d'hémopathies malignes, car la réduction de la charge virale est impossible chez eux.

tions spontanées survenant dans une culture cellulaire (29, 30). On ne sait toujours pas pourquoi le virus pH1N1 n'a pas encore acquis de mutation secondaire de façon spontanée ou par réassortiment avec le virus H1N1 saisonnier, mais la situation est peut-être en train de changer. En effet, une récente communication d'un auteur australien fait état d'une cohorte de patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, mais chez lesquels 14 % des isolats du virus pH1N1 étaient porteurs de la mutation H275Y (31). L'exemple de la résistance à l'adamantane peut servir d'avertissement, car il mon-

tre que l'émergence de la résistance est aléatoire, dépendant du clade prédominant qui incorpore la mutation (32). Comme l'oseltamivir est l'antiviral qui a été le plus utilisé au cours de la pandémie, on peut se réjouir que la résistance ne soit pas encore répandue. De plus, comme on n'a pas encore observé de résistance à d'autres inhibiteurs de la neuraminidase, on pourrait les administrer si une résistance répandue à l'oseltamivir apparaissait.

Conclusions

La pandémie de 2009 a montré à quel point il est difficile d'énoncer des directives thérapeutiques rapidement et avec peu de données probantes. Il existe maintenant une abondante littérature, qui permettra de réévaluer certaines des controverses soulevées pendant la pandémie de 2009. L'oseltamivir et le zanamivir demeurent les médicaments de prédilection contre la grippe pH1N1, l'oseltamivir étant privilégié dans les cas compliqués. Il semble qu'il ne soit jamais nécessaire d'augmenter les doses d'oseltamivir, y compris chez les patients gravement malades, les patients obèses et les femmes enceintes, mais de fortes doses semblent être bien tolérées. D'autres médicaments, administrés par voie parentérale sont prometteurs, mais des études cliniques devront être menées pour en valider l'efficacité et l'innocuité. Comme il y a très peu de données sur l'utilité du traitement d'association, celui-ci devra faire l'objet de plus de recherches. Une résistance à l'oseltamivir a été observée pendant la pandémie, surtout chez des patients souffrant de troubles hématologiques/oncologiques, mais il n'y a pas eu de transmission généralisée du virus pH1N1 résistant à l'oseltamivir et, à ce jour, on n'a pas observé de cas de franche résistance au zanamivir.

vir. Ces observations doivent toutefois être interprétées avec prudence, car la grippe saisonnière a démontré que la résistance aux antiviraux peut être acquise sans diminution de la valeur adaptative du virus et mener à une forte prévalence. Les leçons tirées de cette pandémie pourront être mises à profit pour la gestion à venir de la grippe saisonnière et pandémique.

Références

- Davies BE. Pharmacokinetics of oseltamivir: An oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(Suppl 2):ii5-ii10.
- Aoki FY, Allen UD, Stiver HG, Evans GA. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners, 2010-11. AMMI Canada 2010.
- World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 2010. Available online: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/.
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeky TM (Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, US Centers for Disease Control and Prevention). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011 Jan 21;60(1):1-24.
- Fry AM, Pérez A, Finelli L. Use of intravenous neuraminidase inhibitors during the 2009 pandemic: results from population-based surveillance. *JAMA.* 2011 Jul 13;306(2):160-2.
- Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 2010 Mar 9;182(4):357-63. Epub 2010 Feb 16.
- Thorne-Humphrey LM, Goralski KB, Slayter KL, Hatcher TF, Johnston BL, McNeil SA; The 2009 OPTIMO Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics in morbid obesity (OPTIMO trial). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Sep;66(9):2083-91. Epub 2011 Jun 23.
- Beigi RH, Han K, Venkataraman R, Hankins GD, Clark S, Hebert MF, et al.; Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S84-8.
- Dutkowski R, Smith JR, Davies BE. Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 May;35(5):461-7.
- Svensson T, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Oct;20(10):1030-4. doi: 10.1002/pds.2194.
- Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Tarbet EB, Babu YS, Klumpp K, et al. Combinations of oseltamivir and peramivir for the treatment of influenza A (H1N1) virus infections in cell culture and in mice. *Antiviral Res.* 2010 Oct;88(1):38-44.
- Petersen E, Keld DB, Ellermann-Eriksen S, Gubbels S, Ilkjær S, Jensen-Fangel S, et al. Failure of combination oral oseltamivir and inhaled zanamivir antiviral treatment in ventilator- and ECMO-treated critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1)v. *Scand J Infect Dis.* 2011 Jul;43(6-7):495-503.
- Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, Orlandi C, et al.; Registry of the Argentinian Society of Intensive Care SATI. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 1;182(1):41-8. Epub 2010 Mar 4.
- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1880-7.
- Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, Tibi A, et al.; Bivir Study Group. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2010 Nov 2;7(11):e1000362.
- Nguyen JT, Hoopes JD, Le MH, Smee DF, Patick AK, Faix DJ, et al. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro. *PLoS One.* 2010 Feb 22;5(2):e9332.
- Nguyen JT, Hoopes JD, Smee DF, Prichard MN, Driebe EM, Engelthaler DM, et al. Triple combination of oseltamivir, amantadine, and ribavirin displays synergistic activity against multiple influenza virus strains in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Oct;53(10):4115-26.
- US 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. 2010. Available online: <ftp://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>
- Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis.* 2011 May 19;11:134.
- Ujike M, Ejima M, Anraku A, Shimabukuro K, Obuchi M, Kishida N, et al.; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Monitoring and characterization of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, Japan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2011 Mar;17(3):470-9.
- Moore C, Galiano M, Lackenby A, Abdelrahman T, Barnes R, Evans MR, et al. Evidence of person-to-person transmission of oseltamivir-resistant pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus in a hematology unit. *J Infect Dis.* 2011 Jan 1;203(1):18-24.
- Wolfe C, Greenwald I, Chen L. Pandemic (H1N1) 2009 and oseltamivir resistance in hematology/oncology patients. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1809-11.
- Le QM, Wertheim HF, Tran ND, van Doorn HR, Nguyen TH, Horby P; Vietnam H1N1 Investigation Team. A community cluster of oseltamivir-resistant cases of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2010 Jan 7;362(1):86-7.
- Hurt AC, Lee RT, Leang SK, Cui L, Deng YM, Phuap SP, et al. Increased detection in Australia and Singapore of a novel influenza A(H1N1)2009 variant with reduced oseltamivir and zanamivir sensitivity due to a S247N neuraminidase mutation. *Euro Surveill.* 2011 Jun 9;16(23). pii: 19884.
- Meijer A, Jonges M, Abbink F, Ang W, van Beek J, Beersma M, et al. Oseltamivir-resistant pandemic A(H1N1) 2009 influenza viruses detected through enhanced surveillance in the Netherlands, 2009-2010. *Antiviral Res.* 2011 Oct;92(1):81-9. Epub 2011 Jul 13.

26. Renaud C, Boudreault AA, Kuypers J, Lofy KH, Corey L, Boeckh MJ, et al. H275Y mutant pandemic (H1N1) 2009 virus in immunocompromised patients. *Emerg Infect Dis.* 2011 Apr;17(4):653-60.
27. Tramontana AR, George B, Hurt AC, Doyle JS, Langan K, Reid AB, et al. Oseltamivir resistance in adult oncology and hematology patients infected with pandemic (H1N1) 2009 virus, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2010 Jul;16(7):1068-75.
28. Matsuzaki Y, Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Abiko C, Sanjoh K, et al. A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir. *Virology.* 2010 Mar 5;7:53.
29. Okomo-Adhiambo M, Nguyen HT, Sleeman K, Sheu TG, Deyde VM, Garten RJ, et al. Host cell selection of influenza neuraminidase variants: implications for drug resistance monitoring in A(H1N1) viruses. *Antiviral Res.* 2010 Feb;85(2):381-8.
30. Rameix-Welti MA, Enouf V, Cuvelier F, Jeannin P, van der Werf S. Enzymatic properties of the neuraminidase of seasonal H1N1 influenza viruses provide insights for the emergence of natural resistance to oseltamivir. *PLoS Pathog.* 2008 Jul 25;4(7):e1000103.
31. Hardie K. INFLUENZA (50): AUSTRALIA (NEW SOUTH WALES), H275Y MUTATION CLUSTER. ProMED-mail post. Thu 24 Aug 2011.
32. Nelson MI, Simonsen L, Viboud C, Miller MA, Holmes EC. The origin and global emergence of adamantane resistant A/H3N2 influenza viruses. *Virology.* 2009 Jun 5;388(2):270-8.

NCCID #151 ISBN # 978-1-927988-01-5



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

515 PORTAGE AVENUE, WINNIPEG, MB R3B 2E9

204.943.0051

NCCID@ICID.COM

WWW.NCCID.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.