

CCDR  RMTTC

15 June 2005 • Volume 31 • ACS-6

le 15 juin 2005 • Volume 31 • DCC-6

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*****STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION  
FOR THE 2005-2006 SEASON****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada (PHAC) acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the PHAC's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

**Introduction**

The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 2005-2006 season. The present statement contains new information on human and avian influenza epidemiology. NACI has added a recommendation for influenza vaccination of individuals with any condition that can compromise respiratory function or the handling of respiratory secretions or that can increase the risk of aspiration. Changes in the section entitled "Immunization of Health Care Workers" were made to clarify the definitions of health care worker (HCW) and direct patient contact.

**\*Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. T. Tam (Executive Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. M-N Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky, A. Zierler.

**Liaison Representatives:** S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. L. Chapman (CDC), Dr. A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. M. Salvadori (AMMI Canada), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. S. Deeks (CIDPC), Dr. H. Rode (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. M. Tepper (DND).

This statement was prepared by Dr. P. Orr and approved by NACI and the Public Health Agency of Canada.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*****DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE  
POUR LA SAISON 2005-2006****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada (ASPC) reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants autorisés du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

**Introduction**

La composition antigénique du vaccin antigrippal a été revue pour la saison 2005-2006. La présente déclaration contient de nouvelles informations concernant l'épidémiologie des gripes aviaire et humaine. Le CCNI a ajouté une recommandation touchant la vaccination antigrippale des personnes souffrant d'une affection qui compromet les fonctions respiratoires ou l'évacuation des sécrétions respiratoires ou qui peut augmenter les risques d'aspiration. Des changements ont été apportés à la section « Immunisation des travailleurs de la santé » pour clarifier les définitions de travailleur de la santé (TS) et de contact direct avec le patient.

**\*Membres :** D<sup>re</sup> M. Naus (présidente), D<sup>re</sup> T. Tam (secrétaire administrative), D<sup>r</sup> I. Bowmer, D<sup>r</sup> S. Dobson, D<sup>r</sup> B. Duval, D<sup>re</sup> J. Embree, M<sup>me</sup> A. Hanrahan, D<sup>re</sup> J. Langley, D<sup>re</sup> A. McGeer, D<sup>r</sup> P. Orr, D<sup>r</sup> M-N Primeau, D<sup>r</sup> B. Tan, D<sup>r</sup> B. Warshawsky, A. Zierler.

**Agents de liaison :** S. Callery (CHICA), D<sup>r</sup> J. Carsley (ACPS), D<sup>r</sup> L. Chapman (CDC), D<sup>r</sup> A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), D<sup>r</sup> B. Larke (CMHC), D<sup>re</sup> B. Law (CCEC), D<sup>r</sup> M. Salvadori (AMMI Canada), D<sup>re</sup> S. Rechner (SCMI), D<sup>r</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>re</sup> L. Samson (SCP), D<sup>r</sup> D. Scheifele (CAIRE).

**Membres d'office :** D<sup>r</sup> S. Deeks (CPCMI), D<sup>r</sup> H. Rode (CEPBR), D<sup>r</sup> M. Lem (DGSPNI), D<sup>r</sup> M. Tepper (MDN).

Cette déclaration a été rédigée par la D<sup>re</sup> P. Orr et a été approuvée par l'Agence de santé publique du Canada.



In Canada, two available measures can reduce the impact of influenza: immunoprophylaxis with inactivated (killed-virus) vaccine and chemoprophylaxis or therapy with influenza-specific antiviral drugs (amantadine and neuraminidase inhibitors). **Immunization is the most effective means to reduce the impact of influenza. Programs should focus on those at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk for complications, and those who provide essential community services.**

Influenza A viruses are classified into subtypes on the basis of two surface antigens: hemagglutinin (H) and neuraminidase (N). Three subtypes of hemagglutinin (H1, H2, and H3) and two subtypes of neuraminidase (N1 and N2) are recognized among influenza A viruses that have caused widespread human disease. Immunity to these antigens — especially to the hemagglutinin — reduces the likelihood of infection and lessens the severity of disease if infection occurs. Infection with a virus of one subtype confers little or no protection against viruses of other subtypes. Further, over time, antigenic variation (antigenic drift) within a subtype may be so marked that infection or vaccination with one strain may not induce immunity to distantly related strains of the same subtype. Although influenza B viruses have shown more antigenic stability than influenza A viruses, antigenic variation does occur. For these reasons, major epidemics of respiratory disease caused by new variants of influenza continue to occur.

#### **National Influenza Surveillance in the 2004-2005 Season**

National influenza surveillance is conducted by the Centre for Infectious Disease Prevention and Control (CIDPC) within the Public Health Agency of Canada (PHAC). Results of surveillance for the 2004-2005 influenza season in this statement are based on data collected as of 12 March, 2005. The season started at the end of November 2004, which is typical for Canada. Surveillance indicators suggest a less severe season compared with 2003-2004. In contrast to the 2003-2004 season in which pediatric cases were predominant, influenza in 2004-2005 had a greater effect on the elderly who reside in long-term care facilities (LTCFs). Most of the influenza A (H3N2) viruses isolated earlier in the season were antigenically similar to A/Fujian/411/2002-like virus. However, since mid-January, an increasing proportion of influenza A (H3N2) viruses have been reported to be similar to A/California/7/2004, a recent reference strain that is related to A/Fujian/411/2002 but is antigenically distinguishable.

Laboratory-confirmed influenza was at low levels until week 50-51 (18 December, 2004) when there was a clear and marked increase in the percentage of laboratory-confirmed influenza. This increase was first reported by the prairie provinces, British Columbia, and Quebec. Ontario and the Atlantic provinces followed, showing a gradual increase in laboratory-confirmed influenza over the month of January 2005.

Between 22 August, 2004 and 12 March, 2005, a total of 68,849 laboratory tests for influenza were reported, of which 10,319 (14.9%) were positive. The weekly percentages of specimens testing positive for influenza increased from 0.2% at the start of this period to a peak of 24.4% at week 5, ending 5 February, 2005.

Il existe au Canada deux mesures qui permettent de réduire les effets de la grippe : l'immunoprophylaxie au moyen du vaccin inactivé (virus tué) et la chimioprophylaxie ou le traitement par des médicaments antiviraux spécifiques contre la grippe (amantadine et inhibiteurs de la neuraminidase). **L'immunisation constitue le moyen le plus efficace de réduire le fardeau de la grippe. Les programmes devraient viser les personnes qui courent un grand risque de souffrir de complications de la grippe, celles qui sont capables de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications et celles qui dispensent des services communautaires essentiels.**

Les virus de la grippe A sont classés en sous-types d'après des critères antigéniques, soit la présence de deux antigènes de surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). On a identifié trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1 et N2) parmi les virus grippaux A à l'origine d'épidémies chez l'homme. L'immunité à l'égard de ces antigènes, en particulier à l'égard de l'hémagglutinine, réduit le risque d'infection et la gravité de la maladie en cas d'infection. La protection conférée par une infection due à un sous-type particulier est faible, voire inexistante, face aux autres sous-types. Qui plus est, la variation antigénique (dérive antigénique) qui se produit avec le temps à l'intérieur d'un sous-type peut être d'une telle ampleur que l'infection par une souche ou l'administration d'un vaccin contenant cette souche peuvent ne pas immuniser le patient contre des souches faiblement apparentées du même sous-type. Bien que les virus grippaux B aient une plus grande stabilité antigénique que les virus de type A, on observe néanmoins chez eux une variation antigénique. Pour ces raisons, d'importantes épidémies d'affections respiratoires causées par ces nouveaux variants grippaux continuent de survenir.

#### **Surveillance nationale de la grippe durant la saison 2004-2005**

Une surveillance nationale de la grippe est exercée par le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI) au sein de l'Agence de santé publique du Canada (ASPC). Les résultats de la surveillance effectuée pendant la saison grippale 2004-2005 qui sont présentés dans cette déclaration se fondent sur les données recueillies en date du 12 mars 2005. La saison a débuté à la fin de novembre 2004, ce qui est habituel au Canada. Selon les indicateurs de surveillance, la saison aurait été moins intense qu'en 2003-2004. Contrairement à la saison 2003-2004 où les cas chez les enfants ont dominé, la grippe en 2004-2005 a frappé davantage les personnes âgées qui résidaient dans des établissements de soins de longue durée (ESLD). La plupart des virus de la grippe A (H3N2) isolés au début de la saison étaient similaires sur le plan antigénique à la souche analogue à A/Fujian/411/2002. Toutefois, depuis la mi-janvier, une proportion croissante des virus A (H3N2) signalés étaient similaires à la souche A/California/7/2004, souche de référence récente qui est apparentée à A/Fujian/411/2002 mais s'en distingue sur le plan antigénique.

Le nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire est demeuré faible jusqu'à la semaine 50-51 (18 décembre 2004), où l'on a observé une augmentation nette et marquée du pourcentage de ces cas. Cette hausse a été tout d'abord signalée par les provinces des Prairies, la Colombie-Britannique et le Québec. L'Ontario et les provinces de l'Atlantique ont suivi, enregistrant une progression graduelle du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire au cours du mois de janvier 2005.

Entre le 22 août 2004 et le 12 mars 2005, 68 849 tests de détection de la grippe ont été effectués, dont 10 319 (14,9 %) se sont révélés positifs. Les pourcentages hebdomadaires d'échantillons positifs pour la grippe sont passés de 0,2 % au début de cette période à un sommet de 24,4 % à la semaine 5 se terminant le 5 février 2005.

Influenza A has predominated across the country this past season. Of the 10,319 positive influenza identifications, 9,630 (93.3%) were influenza A viruses, and 689 (6.7%) were influenza B viruses. Influenza B identifications was first seen in early February 2005 and continued to increase in March 2005. Most of the influenza B identifications have occurred in Ontario and Quebec.

Of the laboratory confirmed influenza infections reported, 24.5 % have been reported in children < 15 years. Last season, 45.6% of laboratory confirmed influenza infections were reported in children under age 15 years.

The National Microbiology Laboratory (NML) has antigenically characterized 775 influenza viruses that were received from Canadian provincial and hospital laboratories: 688 (88.7%) were influenza A (H3N2) strains, and 87 (11.3%) were influenza B strains. Of the 688 influenza A (H3N2) strains, 503 (73%) were A/Fujian/411/2002(H3N2)-like (similar to the influenza A (H3N2) component (A/Wyoming/3/2003) recommended for the 2004-2005 influenza vaccine) and 185 (27%) were a recently identified reference strain, A/California/7/2004-like virus. Since mid-February 70% of influenza A viruses have been characterized as A/California/7/2004.

Antibodies produced against A/Fujian/411/2002-like viruses cross-react with A/California/7/2004-like viruses but at a lower level. It is expected that the 2004-2005 vaccine provided some cross-protection for the A/California/7/ strain. However, given the antigenic difference, effectiveness of the 2004-2005 vaccine could be reduced. A select number of isolates reported to be A/Fujian/411/2002-like prior to February 2005 await further classification using the new reference reagents for A/California/7/04.

Of the 87 influenza B strains which have been characterized, 73 were B/Shanghai/361/2002-like, similar to the influenza B component recommended for the 2004-2005 influenza vaccine, and 14 were B/Hong Kong/330/2001-like virus. The B/Hong Kong/330/2001-like virus, belonging to the B Victoria lineage, was the influenza B component recommended for the 2003-2004 influenza vaccine.

The weekly incidence of patient visits to approximately 200 sentinel providers nationwide for influenza-like illness (ILI) has ranged from six to a peak of 51 per 1,000 patient visits (week 9, ending 5 March, 2005). ILI activity remained at low levels until week 53 (week ending 1 January, 2005). The average weekly incidence of patient visits for ILI during the 2004-2005 season was less than the weekly average for the preceding seven influenza seasons.

Influenza this season has had a significant impact on LTCFs. The number of outbreaks in LTCFs this season increased significantly during week 51, ending 18 December, 2004, and has remained high since then. The total number of outbreaks in LTCFs reported to date has exceeded the total number of outbreaks in any of the last three seasons. While some of the increase may be due to increased reporting, it is unlikely to account for all the increase.

Influenza-associated hospitalization surveillance in children, reported through the Immunization Monitoring Program, ACTive (IMPACT) network, is part of the national influenza

Le virus grippal de type A a dominé dans tout le pays au cours de la saison. Sur les 10 319 rapports de test positif, 9 630 (93,3 %) concernaient des virus de type A, et 689 (6,7 %) des virus de type B. Le nombre de cas de grippe B détectés a d'abord été observée au début de février 2005 et a continuer d'augmenter en mars 2005. La plupart des cas de grippe B détectés sont survenus en Ontario et au Québec.

Parmi les infections grippales confirmées en laboratoire qui ont été signalées, 24,5 % touchaient des enfants de < 15 ans. La saison dernière, 45,6 % des infections grippales confirmées en laboratoire ont été déclarées chez des enfants de moins de 15 ans.

Le Laboratoire national de microbiologie (LNM) a caractérisé les antigènes de 775 virus grippaux transmis par les laboratoires hospitaliers et provinciaux du Canada : 688 (88,7 %) étaient des souches du virus A (H3N2), et 87 (11,3 %) des souches de type B. Sur les 688 souches A (H3N2), 503 (73 %) étaient apparentées à la souche A/Fujian/411/2002 (H3N2) (similaire à la souche (A/Wyoming/3/2003) (H3N2) recommandée pour le vaccin antigrippal de 2004-2005) et 185 (27 %) virus étaient similaires à une souche de référence récemment identifiée, A/California/7/2004. Depuis la mi-février, 70 % des virus de type A ont été caractérisés comme étant analogues à A/California/7/2004.

Les anticorps produits contre les virus apparentés à A/Fujian/411/2002 produisaient une réaction croisée avec les virus analogues à A/California/7/2004 mais le titre était plus faible. On s'attend à ce que le vaccin de 2004-2005 fournisse une protection croisée contre la souche A/California/7/2004. Étant donné la différence antigénique, l'efficacité du vaccin 2004-2005 pourrait cependant être réduite. Un certain nombre d'isolats censés être apparentés à la souche A/Fujian/411/2002 avant février 2005 devraient être caractérisés de façon plus précise à l'aide de nouveaux réactifs de référence pour A/California/7/04.

Sur les 87 souches de type B qui ont été caractérisées, 73 étaient analogues à B/Shanghai/361/2002, similaires à l'antigène du virus de type B recommandé pour le vaccin antigrippal de 2004-2005, et 14 étaient analogues à B/Hong Kong/330/2001. Le virus analogue à B/Hong Kong/330/2001, qui appartient à la lignée B/Victoria, était le composant de type B recommandé pour le vaccin antigrippal de 2003-2004.

La proportion hebdomadaire de consultations auprès d'environ 200 dispensateurs sentinelles de soins à l'échelle du pays pour un syndrome grippal (SG) a varié de six à un sommet de 51 consultations pour 1 000 (semaine 9 se terminant le 5 mars 2005). Le SG est demeuré à des niveaux relativement faibles jusqu'à la semaine 53 (semaine se terminant le 1<sup>er</sup> janvier 2005). La proportion hebdomadaire moyenne de consultations pour un SG durant la saison 2004-2005 était inférieure à la moyenne hebdomadaire pour les sept saisons grippales précédentes.

La grippe a eu un impact important cette saison sur les ESLD. Le nombre d'éclosions dans les ESLD cette saison a augmenté considérablement durant la semaine 51 se terminant le 18 décembre 2004, et est demeuré à un niveau élevé depuis. Le nombre total d'éclosions dans des ESLD signalées jusqu'à maintenant a dépassé celui enregistré au cours des trois dernières saisons. Bien qu'une part de cette hausse puisse être attribuable à l'augmentation du nombre de rapports, il est peu probable que celle-ci puissent totalement l'expliquer.

La surveillance des hospitalisations associées à la grippe chez les enfants, qui est exercée par l'entremise du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT), fait partie du

surveillance program. Aggregate reports of laboratory-confirmed influenza hospitalizations in children age < 16 years are reported to CIDPC on a weekly basis. Since 9 October, 2004, 314 hospitalizations have been reported in children age < 16 years in 12 IMPACT centres. Of these, over 60% of the hospitalizations were in children age ≤ 23 months. Influenza A is the predominant virus type in these reports; however, in recent weeks the proportion of influenza B detections has been increasing. Two pediatric deaths caused by influenza have been reported so far this season. The overall number of pediatric deaths reported to CIDPC is lower than the seven deaths reported last season.

### International Influenza Surveillance

Globally, influenza A (H3N2) viruses predominated during the 2004-2005 season. However, in recent weeks the proportion of influenza B is increasing in several European countries. The overall levels of influenza activity this season have remained at medium-low intensity in most parts of the world. The United States reports a predominance of influenza A (H3N2) with most isolates initially characterized as antigenically similar to A/Wyoming/3/2003-like, which is the A/Fujian/411/2002-like (H3N2) component of the 2004-2005 influenza vaccine. Since January, an increasing proportion of isolates have more closely related to A/California/7/2004. Most countries in Europe have also been experiencing a predominance of influenza A (H3N2). Yet a few are reporting codominance with influenza B. Earlier in the season, most isolates were reported to be similar to A/Wellington/1/2004-like viruses, a strain that is antigenically distinct from the A/Fujian/411/2002 and A/Wyoming/3/2003 viruses. Recent isolates are now reported to be closely related to A/California/7/2004.

Between 1 December, 2003 and 11 March, 2005, the extensive outbreak of avian influenza (H5N1) in poultry in several Asian countries has been associated with 69 human cases and 46 deaths (overall case fatality rate 67%) in three countries (Thailand, Vietnam and Cambodia). The human cases have occurred in three waves. The latest wave began in December 2004 and has resulted in 25 laboratory-confirmed cases with 14 deaths (56%); one fatal case was from Cambodia, and the remainder were from Viet Nam. Analysis of the initial 60 laboratory-confirmed cases since December 2003 indicates that the median age was 17 years (range 1 to 69 years); 51.7% were male, and the overall case fatality rate was 73%. Although sporadic cases of human-to-human transmission among close contacts may have occurred, no evidence of efficient or sustained human-to-human transmission exists. Genetic and antigenic analyses reported by the World Health Organization (WHO) have shown that the influenza A/H5N1 virus has not changed significantly from the previous year. The virus continues to be a zoonotic virus, not a human-adapted one.

### Recommendations for the 2005-2006 Influenza Vaccine

The antigenic characteristics of current and emerging influenza virus strains provide the basis for selecting the strains included in each year's vaccine. **NACI recommends that the trivalent vaccine for the 2005-2006 season in Canada contain A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like, an A/California/7/2004 (H3N2)-like, and a B/Shanghai/361/2002-like virus strains.** Vaccine producers may use antigenically equivalent strains because of their growth properties. The A/New York/55/2004 is antigenically equivalent to the A/California/7/2004 (H3N2) virus strain; B/

programme national de surveillance de la grippe. Des rapports agrégés des hospitalisations pour une grippe confirmée en laboratoire chez les enfants de < 16 ans sont transmis au CPCMI chaque semaine. Depuis le 9 octobre 2004, 314 hospitalisations ont été signalées chez des enfants de < 16 ans dans 12 centres affiliés au programme IMPACT. De ce nombre, plus de 60 % concernaient des enfants de ≤ 23 mois. Le virus de la grippe A prédomine dans ces rapports; ces dernières semaines, la proportion de cas de grippe B est cependant en hausse. Deux décès chez des enfants causés par la grippe ont été signalés jusqu'à présent cette saison. Le nombre global de décès chez des enfants communiqué au CPCMI est plus faible qu'au cours de la dernière saison (sept décès signalés).

### Surveillance internationale de la grippe

Sur la scène internationale, les virus de type A (H3N2) ont été les plus actifs durant la saison 2004-2005. Ces dernières semaines, la proportion de cas de grippe B augmente cependant dans plusieurs pays d'Europe. Les niveaux globaux d'activité grippale cette saison sont demeurés d'intensité moyenne à faible dans la plupart des régions du monde. Aux États-Unis, c'est le virus A (H3N2) qui domine, la plupart des isolats initialement caractérisés étant similaires sur le plan antigénique à la souche analogue à A/Wyoming/3/2003, qui est le composant apparenté à A/Fujian/411/2002 (H3N2) utilisé dans le vaccin antigrippal 2004-2005. Depuis janvier, une proportion croissante d'isolats sont plus étroitement apparentés à A/California/7/2004. Dans la plupart des pays d'Europe, c'est le virus grippal A (H3N2) qui est prédominant. Dans certains pays, cependant, cette domination est partagée avec le virus B. Au début de la saison, la plupart des isolats étaient similaires aux virus apparentés à A/Wellington/1/2004, souche qui est distincte sur le plan antigénique des virus A/Fujian/411/2002 et A/Wyoming/3/2003. Des isolats récemment caractérisés semblent maintenant être étroitement apparentés à A/California/7/2004.

Entre le 1<sup>er</sup> décembre 2003 et le 11 mars 2005, la vaste épidémie de grippe aviaire (H5N1) dans la volaille de plusieurs pays d'Asie a été associée à 69 cas humains et à 46 décès (soit un taux général de létalité de 67 %) dans trois pays (Thaïlande, Vietnam et Cambodge). Les cas humains sont survenus en trois vagues. La dernière vague a commencé en décembre 2004 et a entraîné 25 cas confirmés en laboratoire, dont 14 se sont soldés par un décès (56 %); un cas mortel provient du Cambodge, et les autres du Vietnam. L'analyse des 60 cas initiaux confirmés en laboratoire depuis décembre 2003 indique que l'âge médian des cas était de 17 ans (intervalle de 1 à 69 ans); 51,7 % étaient de sexe masculin et le taux général de létalité était de 73 %. Bien que des cas sporadiques de transmission interhumaine chez des contacts étroits puissent s'être produits, rien ne corrobore l'existence d'une transmission interhumaine efficace ou soutenue. Les analyses génétiques et antigéniques effectuées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont montré que le virus A/H5N1 n'a pas sensiblement changé par rapport à l'an dernier. Le virus continue de causer des zoonoses et ne s'est pas adapté à l'humain.

### Recommandations pour le vaccin antigrippal de 2005-2006

On se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches actuelles et émergentes pour choisir les souches virales à inclure dans le vaccin élaboré chaque année. **Le CCNI recommande que le vaccin trivalent pour la saison 2005-2006 au Canada contienne des souches de virus apparentés à A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2) et B/Shanghai/361/2002.** Les fabricants de vaccins peuvent avoir recours à des souches équivalentes sur le plan antigénique en raison de leurs propriétés de croissance. La souche A/New York/55/2004 est antigéniquement équivalente à A/California/7/2004 (H3N2); la souche B/

Jiangsu 10/2003 is antigenically equivalent to Influenza B/Shanghai/361/2002 virus strain. The vaccines to be marketed in Canada for the 2005-2006 flu season contains A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/New York/55/2004 (H3N2), and B/Jiangsu/10/2003 virus antigens.

### **Provide Immunization against Influenza Yearly to Provide Optimal Protection**

Continual antigenic drift of the influenza virus means that a new vaccine, updated yearly with the most current circulating strains, is needed to protect against new infections. The antigenic match between WHO-recommended vaccine strains and epidemic strains was appropriate during 12 of the 15 (80%) influenza seasons between 1982-1983 and 1996-1997<sup>(1)</sup>. Each 0.5 mL of vaccine will contain 15 µg of hemagglutinin of each antigen. The vaccine will be available as a split-virus (chemically disrupted) preparation. Both humoral and cell-mediated responses are believed to play a role in immunity to influenza. Immunity declines over the year following vaccination. The production and persistence of antibody after vaccination depends on numerous factors, including age, prior and subsequent exposure to antigens, presence of immunodeficiency states, and polymorphisms in HLA class II molecules. Humoral antibody levels, which correlate with vaccine protection, are generally achieved by 2 weeks after immunization. It is postulated that immunity after the inactivated vaccine lasts < 1 year. In the elderly, however, antibody levels may fall below protective levels within 4 months. Data are not available to support a recommendation to administer a second dose of influenza vaccine in elderly individuals to boost immunity<sup>(2)</sup>.

The recommended time for influenza immunization is the period from October to mid-November. Yet decisions regarding the exact timing of vaccination of ambulatory and institutionalized individuals must be made based on local epidemiology, recognition of the need to use patient contacts with health care providers as opportune moments for immunization, and programmatic issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. HCWs should use every opportunity to give vaccine to any individual at risk who has not been immunized during the current season, even after influenza activity has been documented in the community.

### **Recommended Recipients (See Table 1)**

Current influenza vaccines licensed in Canada are immunogenic, safe, and associated with minimal side effects. (See “**Adverse Reactions**” and “**Contraindications and Precautions**.”) Influenza vaccine may be administered to any healthy child age ≥ 6 months, adolescent, or adult for whom contraindications are not present.

**To reduce the morbidity and mortality associated with influenza and the impact of illness in our communities, immunization programs should focus on those at high risk for influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk for complications, and those who provide essential community services.** These groups remain the priority for influenza vaccination programs.

Jiangsu 10/2003 est équivalente à B/Shanghai/361/2002. Les vaccins qui sera commercialisé au Canada pour la saison grippale 2005-2006 contient les antigènes des virus A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/New York/55/2004 (H3N2) et B/Jiangsu/10/2003.

### **Offrir une immunisation annuelle contre la grippe afin d'assurer une protection optimale**

En raison de la dérive antigénique continue du virus, il faut chaque année modifier le vaccin en fonction des souches les plus courantes en circulation afin de protéger les gens contre de nouvelles infections. Il y a eu une bonne correspondance antigénique entre les souches vaccinales recommandées par l'OMS et les souches épidémiques pour 12 des 15 (80 %) des saisons grippales entre 1982-1983 et 1996-1997<sup>(1)</sup>. Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contiendra 15 µg d'hémagglutinine de chacun des antigènes. Le vaccin sera offert sous forme de préparation à virus sous-unitaire (fractionné chimiquement). On pense que les réponses humorale et à médiation cellulaire jouent toutes deux un rôle dans l'immunité contre la grippe. L'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination. La production et la persistance des anticorps après la vaccination dépendent de nombreux facteurs, dont l'âge, l'exposition antérieure et subséquente aux antigènes, la présence de déficits immunitaires et les polymorphismes des molécules d'antigènes d'histocompatibilité (HLA) de classe II. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont en corrélation avec la protection vaccinale, sont généralement atteints deux semaines après l'immunisation. Il est généralement admis que l'immunité après l'administration du vaccin inactivé dure habituellement < 1 an. Toutefois, chez les personnes âgées, le titre d'anticorps peut être insuffisant pour assurer une protection après 4 mois. Nous ne possédons pas de données suffisantes pour recommander l'administration d'une seconde dose de vaccin antigrippal aux personnes âgées en vue de renforcer leur immunité<sup>(2)</sup>.

Le meilleur moment pour la vaccination est entre octobre et la mi-novembre. Toutefois, les décisions concernant le moment exact de la vaccination des malades sur pied et des personnes vivant en établissement doivent être fondées sur l'épidémiologie locale, la nécessité de profiter du contact entre les soignants et les patients pour vacciner ces derniers ainsi que sur les questions ayant trait aux programmes. Pour obtenir d'autres conseils concernant le moment indiqué pour les programmes de vaccination, on peut consulter les médecins hygiénistes locaux. Les travailleurs de la santé doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même une fois que l'activité grippale a été documentée dans la collectivité.

### **Groupes pour qui le vaccin est recommandé (voir le tableau 1)**

Les vaccins contre la grippe homologués actuellement au Canada sont immunogènes et sûrs, et ils entraînent des effets secondaires minimes (voir « **Effets secondaires** » et « **Contre-indications et précautions** », plus loin). Le vaccin contre la grippe peut être administré à tous les enfants ≥ 6 mois, adolescents et adultes en bonne santé pour qui il n'existe aucune contre-indication.

**Pour que les programmes d'immunisation puissent réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe ainsi que l'impact de la maladie dans les collectivités, ils doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui dispensent des services communautaires essentiels.** Ces groupes demeurent la cible prioritaire des programmes de vaccination contre la grippe. Toutefois, la grippe

**Table 1. Recommended recipients for influenza vaccine**

**Tableau 1. Personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé**

<b>People at high risk of influenza-related complications</b>	<b>Personnes à haut risque de complications liées à la grippe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults and children with chronic cardiac or pulmonary disorders that are severe enough to require regular medical follow-up or hospital care (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, and asthma)</li> <li>▪ People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities</li> <li>▪ People age ≥ 65 years</li> <li>▪ Adults and children with chronic conditions, such as diabetes mellitus and other metabolic diseases, cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy), renal disease, anemia, and hemoglobinopathy</li> <li>▪ Adults and children who have any condition that can compromise respiratory function or the handling of respiratory secretions or that can increase the risk of aspiration</li> <li>▪ Healthy children aged 6 to 23 months</li> <li>▪ Children and adolescents (aged 6 months to 18 years) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid</li> <li>▪ People at high risk of influenza complications (as outlined above) embarking on travel to destinations where influenza is likely to be circulating</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adultes et enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique du pancréas [mucoviscidose] et l'asthme) suffisamment graves pour requérir un suivi médical régulier ou des soins à l'hôpital</li> <li>▪ Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge</li> <li>▪ Personnes de ≥ 65 ans</li> <li>▪ Adultes et enfants souffrant d'affections chroniques comme le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques, le cancer, un déficit immunitaire, une immunodépression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement), une néphropathie, l'anémie ou une hémoglobinopathie</li> <li>▪ Adultes et enfants souffrant d'une affection qui compromet les fonctions respiratoires ou l'évacuation des sécrétions respiratoires ou qui peut augmenter les risques d'aspiration</li> <li>▪ Enfants en santé de 6 à 23 mois</li> <li>▪ Enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) atteints de maladies qui nécessitent un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique</li> <li>▪ Personnes à risque élevé de complications de la grippe qui comptent se rendre dans des endroits où le virus est probablement en circulation (tels que décrits ci-dessus)</li> </ul>
<b>People capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza-related complications</b>	<b>Personnes capables de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Health care and other service providers in facilities and community settings who, through their activities, are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk for influenza complications</li> <li>▪ Those who provide services within closed or relatively closed settings to persons at high risk (e.g. crew on ships)</li> <li>▪ Household contacts (adults and children) of people at high risk of influenza complications. This group includes household contacts of children age &lt; 6 months who are at high risk of complications from influenza but for whom there is no currently licensed vaccine. It also includes household contacts of children aged 6 to 23 months, whether or not they have been immunized. Pregnant women should be immunized if they are expected to deliver during influenza season; they will become household contacts of their newborn.</li> <li>▪ Those providing regular child care to children age 0 to 23 months, whether in or out of the home.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dispensateurs de soins et d'autres services qui travaillent dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, sont potentiellement capables de transmettre la grippe aux sujets à risque élevé de complications</li> <li>▪ Personnes qui dispensent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navires)</li> <li>▪ Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications grippales. Citons entre autres les contacts familiaux des enfants de &lt; 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales mais pour lesquels il n'existe actuellement aucun vaccin efficace et les contacts des enfants de 6 à 23 mois, que ceux-ci soient immunisés ou non. Les femmes enceintes devraient être vaccinées si l'on prévoit qu'elles accoucheront durant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né.</li> <li>▪ Personnes qui gardent régulièrement des enfants de 0 à 23 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.</li> </ul>
<b>Others</b>	<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ People who provide essential community services</li> <li>▪ People in direct contact with poultry infected with avian influenza during culling operations</li> <li>▪ Healthy persons age 2 to 64 years should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels</li> <li>▪ Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage</li> <li>▪ Il faudrait encourager les personnes en santé de 2 à 64 ans à se faire vacciner, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes prioritaires mentionnés ci-dessus.</li> </ul>

However, significant morbidity and societal costs are also associated with seasonal inter-pandemic influenza illness and its complications occurring in healthy children age  $\geq 2$  years and healthy adults. **For this reason, healthy children age  $\geq 2$  years and adults should be encouraged to receive the vaccine.**

#### **People at High Risk of Influenza-Related Complications**

- **Adults and children with chronic cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, and asthma) that are severe enough to require regular medical follow-up or hospital care.** Chronic cardiac and pulmonary disorders are important risk factors for influenza-related morbidity and mortality.
- **People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.** Such residents often have one or more of the medical conditions outlined in the group above. In addition, their institutional environment may promote spread of the disease. Studies have shown that the use of vaccine in this setting will decrease the occurrence of illness, hospital admission, pneumonia, and death.
- **Adults and children with chronic conditions, such as diabetes mellitus and other metabolic diseases, cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy), renal disease, anemia, and hemoglobinopathy.** Influenza vaccine is effective in reducing hospital admissions in adults with diabetes. The efficacy of the vaccine in children with chronic metabolic and renal diseases is uncertain, but this uncertainty should not preclude consideration of the vaccine. Immunosuppressed patients are at increased risk for influenza infection, morbidity, and mortality. Although some immunosuppressed individuals may have a suboptimal immune response, influenza vaccination is safe and can induce protective antibody levels in a substantial proportion of adults and children, including transplant recipients, those with proliferative diseases of the hematopoietic and lymphatic systems, and human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. Influenza may result in significant morbidity and mortality in HIV-infected individuals. Influenza vaccination protects against influenza infection and illness in HIV-infected individuals with a mean CD4+ T-lymphocyte cell count  $> 100$  cells/mm; efficacy varies with degree of immunosuppression. However, influenza vaccine may not induce protective antibody titres in those with very low CD4+ T-lymphocyte cell counts, and there is evidence that a second dose of vaccine does not improve their immune response.
- **People age  $\geq 65$  years.** The risk of severe illness and death related to influenza is moderately increased in healthy people in this age group, but the risk is not as significant as in those with chronic underlying disease. Vaccination is effective in preventing hospital admission and death, ultimately resulting in direct health care cost savings.
- **Adults and children with any condition that can compromise respiratory function or the handling of respiratory secretions or that can increase the risk of aspiration.** Such conditions may include cognitive dysfunction, spinal cord injury, seizure disorder, and neuromuscular disorders. NACI makes this recommendation based on expert opinion.

saisonnière et ses complications qui frappent les enfants de  $\geq 2$  ans et les adultes en santé entre les pandémies entraînent une morbidité élevée et d'importants coûts sociaux. **Pour cette raison, on se doit d'encourager les adultes et les enfants de  $\geq 2$  ans en bonne santé à se faire vacciner.**

#### **Personnes à haut risque de complications liées à la grippe**

- **Adultes et enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique du pancréas [mucoviscidose] et l'asthme) suffisamment graves pour requérir un suivi médical régulier ou des soins à l'hôpital.** Les maladies cardiaques et pulmonaires chroniques sont des facteurs de risque importants de morbidité et de mortalité attribuables à la grippe.
- **Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.** Ces sujets présentent généralement au moins un des problèmes de santé énumérés pour le groupe précédent. En outre, la vie en établissement peut être propice à la propagation de la maladie. Des études ont montré que l'utilisation du vaccin dans un tel milieu entraîne une baisse du nombre de cas de grippe, des taux d'hospitalisation, de pneumonie et de mortalité.
- **Adultes et enfants souffrant d'affections chroniques comme le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques, le cancer, un déficit immunitaire, une immunodépression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement), une néphropathie, l'anémie ou une hémoglobinopathie.** Le vaccin antigrippal permet de réduire efficacement le nombre d'hospitalisations chez les adultes atteints du diabète. Son efficacité chez les enfants souffrant de maladies métaboliques et rénales chroniques est incertaine, ce qui ne devrait pas empêcher d'envisager leur vaccination. Les patients immunodéprimés risquent davantage d'être infectés par le virus grippal, de tomber malades et d'en mourir. Bien que certains d'entre eux puissent avoir une réponse immunitaire sous-optimale, la vaccination est sans danger et peut induire des titres d'anticorps protecteurs chez une proportion importante d'adultes et d'enfants, notamment chez les greffés, les personnes atteintes de maladies prolifératives des systèmes hématopoïétique et lymphatique et celles qui sont infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Chez ces dernières, la grippe peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. La vaccination antigrippale assure une protection contre l'infection grippale et la grippe chez les personnes infectées par le VIH dont la numération moyenne des lymphocytes T CD4+ est de plus de 100 lymphocytes/mm, l'efficacité varie selon le degré d'immunodépression. Toutefois, il arrive que le vaccin antigrippal ne provoque pas la production de titres d'anticorps protecteurs chez les sujets dont la numération des lymphocytes T CD4+ est très basse, et des données indiquent qu'une seconde dose du vaccin n'améliore pas leur réponse immunitaire.
- **Personnes de  $\geq 65$  ans.** Le risque de maladie grave et de décès liés à la grippe est modérément accru chez les personnes bien portantes de cet âge, mais il n'est pas aussi marqué que chez les sujets présentant une maladie chronique sous-jacente. La vaccination est un moyen efficace de prévenir l'hospitalisation et le décès et entraîne des économies directes au chapitre des soins de santé.
- **Adultes et enfants souffrant d'une affection qui compromet les fonctions respiratoires ou l'évacuation des sécrétions respiratoires ou qui peut augmenter les risques d'aspiration.** Ces affections peuvent inclure un trouble cognitif, une lésion médullaire, un trouble convulsif et des troubles neuromusculaires. Le CCNI se fonde sur l'opinion d'experts pour formuler cette recommandation.

- **Healthy children age 6 to 23 months.** Children in this age group are at increased risk of influenza-associated hospitalization, compared with healthy older children and young adults. In a retrospective study of a Tennessee Medicaid population from 1973-1993, Neuzil and colleagues estimated that the influenza-related hospitalization rates for acute cardiac or pulmonary conditions were 496 to 1,038 per 100,000 in healthy children age 0 to 11 months and 186 per 100,000 in those age 1 to 2 years<sup>(3)</sup>. Izurieta and colleagues estimated the influenza-associated hospitalization rate as 144 to 187 per 100,000 healthy children age 0 to 23 months<sup>(4)</sup>. In another Tennessee study, Neuzil and colleagues reported a culture-positive influenza hospitalization rate of 3 to 4 per 1,000 healthy children age < 2 years<sup>(5)</sup>. In the ongoing New Vaccine Surveillance Network prospective study, the mean annual influenza-associated hospitalization rate from 2000-2004 was 90 per 100,000 for all children age 6 to 23 months; 70% of these children had no identifiable high-risk condition<sup>(6)</sup>. Conversely, Barker and colleagues noted that influenza-associated hospitalization rates among adults with high-risk medical conditions were 56 to 110 per 100,000 persons age 15 to 44 years<sup>(7)</sup>. In a study of U.S. national hospital discharge data, Simonsen and colleagues reported influenza-associated hospitalization rates of 125 to 228 per 100,000 healthy persons age ≥ 65 years<sup>(8)</sup>.

Influenza vaccine is safe and well tolerated in healthy children. In a 2-year randomized controlled trial conducted in healthy children, efficacy against culture-positive influenza illness was 64%, 66%, and 69% in those age 6 to 12 months, age 13 to 18 months, and age 19 to 24 months, respectively, during the first year of the study while influenza infection was prevalent<sup>(9)</sup>. NACI recognizes that the number of studies and of participants in the randomized controlled trials of influenza vaccine in children age 6 to 23 months are limited, and thus unanswered questions remain. These include the efficacy of influenza vaccine in children within this age group who have not had experience with the vaccine or infection (unprimed), the impact of immunization on influenza complications (including hospitalization), and the cost-effectiveness of a routine immunization program in this age group<sup>(10)</sup>. NACI strongly encourages research regarding these issues. However, based on existing data on the high incidence of influenza-associated hospitalization in healthy children age 6 to 23 months, NACI recommends including this age group among high-priority recipients of influenza vaccine.

- **Children and adolescents (age 6 months to 18 years) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid.** This therapy might increase the risk of Reye syndrome after influenza.
- **People at high risk of influenza complications who embark on travel to destinations where influenza is likely to be circulating<sup>(11)</sup>.** Immunization with the most current available vaccine should be considered for all individuals who wish to avoid influenza while travelling to those areas where influenza is likely to be circulating. In the tropics, influenza can occur throughout the year. In the southern hemisphere, peak activity occurs from April through September. In the northern hemisphere, peak activity occurs from November

- **Enfants en santé de 6 à 23 mois.** Les enfants dans ce groupe d'âge courent un plus grand risque d'être hospitalisés pour une grippe que les enfants plus âgés et les jeunes adultes bien portants. Dans une étude rétrospective d'une population couverte par Medicaid au Tennessee portant sur la période de 1973 à 1993, Neuzil et ses collaborateurs ont estimé les taux d'hospitalisation associés à la grippe pour les affections cardiaques ou pulmonaires aiguës : ils se situaient entre 496 à 1 038 pour 100 000 chez les enfants en santé de 0 à 11 mois et s'établissaient à 186 pour 100 000 chez les enfants de 1 à 2 ans<sup>(3)</sup>. Izurieta et ses coll. ont estimé que le taux d'hospitalisation associé à la grippe variait entre 144 et 187 pour 100 000 chez les enfants en santé âgés de 0 à 23 mois<sup>(4)</sup>. Dans une autre étude menée au Tennessee, Neuzil et coll. ont fait état d'un taux d'hospitalisation pour une grippe à culture positive de 3 à 4 pour 1 000 enfants bien portants de < 2 ans<sup>(5)</sup>. Selon une étude prospective en cours du New Vaccine Surveillance Network, le taux annuel moyen d'hospitalisation associée à la grippe entre 2000 et 2004 s'établissait à 90 pour 100 000 pour tous les enfants de 6 à 23 mois, 70 % de ces enfants ne souffrant pas d'une affection à risque élevé identifiable<sup>(6)</sup>. De leur côté, Barker et son équipe ont obtenu des taux d'hospitalisation associés à la grippe chez les adultes souffrant de problèmes de santé à risque élevé de 56 à 110 pour 100 000 chez les 15 à 44 ans<sup>(7)</sup>. Dans une étude des données nationales américaines sur les congés des hôpitaux, Simonsen et coll. ont fait état de taux d'hospitalisation associée à la grippe de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé de ≥ 65 ans<sup>(8)</sup>.

Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré chez les enfants bien portants. Dans un essai comparatif randomisé de 2 ans portant sur des enfants en bonne santé, l'efficacité du vaccin contre la grippe à culture positive était de 64 %, 66 % et 69 %, respectivement, chez les sujets de 6 à 12 mois, de 13 à 18 mois et de 19 à 24 mois au cours de la première année d'étude, durant laquelle l'infection grippale était répandue<sup>(9)</sup>. Le CCNI reconnaît que le nombre d'études et de participants dans les essais comparatifs randomisés du vaccin antigrippal chez les enfants de 6 à 23 mois est limité, ce qui ne permet pas de répondre à certaines questions, comme l'efficacité du vaccin chez les enfants de ce groupe d'âge qui n'ont jamais été exposés au vaccin ou à l'infection (non stimulés), l'impact de la vaccination sur les complications de la grippe (notamment l'hospitalisation) et la rentabilité d'un programme de vaccination systématique dans ce groupe d'âge<sup>(10)</sup>. Le CCNI encourage vivement la recherche sur ces questions. À la lumière des données existantes sur le taux élevé d'hospitalisation associée à la grippe chez les enfants en santé de 6 à 23 mois, le CCNI recommande néanmoins d'inclure ce groupe d'âge parmi les groupes qui doivent être vaccinés en priorité.

- **Enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) atteints de maladies qui nécessitent un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.** Ce traitement peut accentuer le risque de syndrome de Reye à la suite d'une grippe.
- **Personnes à risque élevé de complications de la grippe qui comptent se rendre dans des endroits où le virus est probablement en circulation<sup>(11)</sup>.** On devrait envisager d'administrer le vaccin le plus récent à toutes les personnes qui désirent éviter de contracter la grippe pendant leur séjour dans ces régions. Sous les tropiques, la grippe peut sévir toute l'année. Dans l'hémisphère Sud, l'activité grippale culmine entre avril et septembre, alors que dans l'hémisphère Nord, elle atteint un sommet entre novembre et mars. Les voyages peuvent exposer les gens à des personnes infectieuses venant d'autres régions du globe et à



through March. Travel may expose individuals to infectious persons from other regions of the world and to situations (e.g. cruise ships) that facilitate the transmission of influenza. The effectiveness of influenza immunization for travellers may vary, depending on differences between influenza strains encountered abroad and those included in the current vaccine available in Canada. Vaccines prepared specifically against strains that are predicted to circulate in the southern hemisphere are not currently available in Canada. However, vaccine available in Canada may be useful for protection during southern hemisphere travel in years when there is a good match between North American vaccines and circulating southern hemisphere strains. WHO recommendations for the formulation of southern hemisphere vaccine are available at [www.who.int/topics/influenza/en/index.html](http://www.who.int/topics/influenza/en/index.html).

There is insufficient evidence at this time to recommend routine re-immunization, using the same influenza vaccine, of travellers who were immunized in the fall and who are subsequently travelling to regions where influenza may be circulating in the late spring and summer months.

For travellers to regions experiencing an avian influenza epidemic, prevention of human influenza virus infection through immunization may reduce the theoretical potential for human-avian re-assortment of genes.

#### **Individuals Who Are Capable of Transmitting Influenza to Those at High Risk for Influenza-Related Complications**

People who are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk should receive annual vaccination, regardless of whether the high-risk person(s) has been immunized. These individuals include the following:

- **Health care and other service providers** in facilities and community settings who, through their activities, are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk for influenza complications. This group includes emergency response workers, those who have contact with residents of continuing care facilities or residences, and those who provide home care for persons in high-risk groups.
- **Those who provide services within closed or relatively closed settings** to persons at high risk (e.g. crew on ships).
- **Household contacts** (adults and children) of people at high risk for influenza complications. This group includes household contacts of children age < 6 months who are at high risk for complications from influenza but for whom there is no available effective vaccine. It also includes household contacts of children age 6 to 23 months, whether or not they have been immunized. Pregnant women should be immunized if they are expected to deliver during influenza season, because they will become household contacts of their newborn.
- **Those providing regular childcare** to children age 0 to 23 months, whether in or out of the home.
- **People who provide essential community services.** Vaccination for these individuals should be encouraged to minimize the disruption of routine activities in epidemics. Employers and their employees should consider yearly influenza immunization for healthy working adults; this practice has been

des situations propices à la transmission de la grippe (p. ex. croisières sur un navire). L'efficacité du vaccin administré aux voyageurs peut varier selon que les souches grippales circulant dans le pays visité diffèrent de celles incluses dans le vaccin reçu au Canada. Il n'existe pas actuellement au Canada de vaccins préparés expressément pour lutter contre les souches qui seraient censées circuler dans l'hémisphère Sud. Toutefois, le vaccin offert au Canada peut conférer une protection lors des voyages dans l'hémisphère Sud durant les années où il y a un bon appariement entre les vaccins nord-américains et les souches qui circulent dans l'hémisphère Sud. Les recommandations de l'OMS pour la formulation du vaccin destiné à l'hémisphère Sud sont présentées à l'adresse suivante : [www.who.int/topics/influenza/fr/index.html](http://www.who.int/topics/influenza/fr/index.html).

Pour le moment, on ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander ou déconseiller la revaccination systématique, à l'aide du même vaccin, des voyageurs qui ont été immunisés à l'automne et qui se rendent par la suite dans des régions où le virus grippal pourrait circuler à la fin du printemps et pendant les mois d'été.

Chez les voyageurs qui se rendent dans des régions aux prises avec une épidémie de grippe aviaire, la prévention de l'infection par le virus de la grippe humaine au moyen d'un vaccin peut réduire le risque théorique de réassortiment des gènes des virus humains et aviaires.

#### **Personnes capables de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe**

Les personnes potentiellement capables de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que ces sujets à risque aient été vaccinés ou non. Parmi ces personnes, on retrouve :

- **Les dispensateurs de soins et d'autres services** qui travaillent dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, sont potentiellement capables de transmettre la grippe aux sujets à risque élevé de complications. Ce groupe comprend les intervenants d'urgence, ceux qui ont des contacts avec des résidents d'établissements ou de résidences de soins de longue durée et les personnes qui dispensent des soins à domicile aux sujets dans les groupes à risque élevé.
- **Les personnes qui dispensent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé** (p. ex., équipage de navires).
- **Les contacts familiaux** (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications grippales. Citons entre autres les contacts familiaux des enfants de < 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales mais pour lesquels il n'existe actuellement aucun vaccin efficace et les contacts des enfants de 6 à 23 mois, que ceux-ci aient été immunisés ou non. Les femmes enceintes devraient être vaccinées si l'on prévoit qu'elles accoucheront durant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né.
- **Les personnes qui gardent régulièrement des enfants** de 0 à 23 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- **Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.** On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin que leurs activités habituelles soient perturbées le moins possible durant les épidémies. Les employeurs et leurs employés devraient songer à se faire vacciner chaque année, car il a été établi que l'immunisation

shown to decrease work absenteeism from respiratory and other illnesses.

- **People in direct contact with avian influenza-infected poultry during culling operations.** These individuals may be at increased risk for avian influenza infection due to exposure during the culling operation<sup>(12)</sup>. Influenza immunization on a yearly basis prior to the human influenza season may prevent the infection of these individuals with human influenza strains, thereby reducing the theoretical potential for human-avian re-assortment of genes should they become co-infected with avian influenza. Direct involvement may be defined as sufficient contact with infected poultry to allow transmission of avian virus to the exposed person. The relevant individuals include those performing the cull, as well as others (such as supervising veterinarians and inspectors) who may be directly exposed to the avian virus. Note that those who are immunized with influenza vaccine just before exposure to avian influenza will not produce protective antibodies against the human vaccine strains for approximately 10 to 14 days. Antiviral prophylaxis should be used during that interval to prevent infection with either avian or human influenza during the culling operation. Advice should be sought from the local medical health officer regarding the use of influenza vaccine and antiviral prophylaxis in the control of avian influenza outbreaks. (See the section entitled “Recommendations for the Prophylactic Use of Amantadine and Oseltamivir.”)

#### **Further Comments Regarding Influenza Immunization**

- **Immunization of healthy persons age 2 to 64 years**

**Individuals in this age group should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups.** In an analysis of randomized controlled trials of inactivated influenza vaccine in healthy adults, Demicheli et al. estimated vaccine efficacy to be 24% in preventing ILI and 68% in preventing laboratory-confirmed influenza infections<sup>(13)</sup>. Depending on whether infection was defined by serology or culture, trials of inactivated trivalent influenza vaccine in children age 2 to 5 years estimate vaccine efficacy to be 31% to 83%<sup>(14-18)</sup>. Fifteen randomized controlled trials of healthy children age 6 months to 19 years showed a relative risk reduction associated with influenza vaccination ranging from 0% to 93%<sup>(19)</sup>.

It has been postulated that the routine immunization of healthy pre-school and school-age children may prevent the dissemination of the organism within communities, resulting in an overall decrease in the burden of illness in all age groups. Between 1962 and 1987, 80% of Japanese school children were immunized against influenza<sup>(20)</sup>. However, observations concerning the epidemiology of influenza during the period after the program was stopped are confounded by other determinants of infection and illness<sup>(21-23)</sup>. Smaller non-randomized community studies have also been subject to bias<sup>(24,25)</sup>. Studies using computer models of influenza illness in simulated communities that experienced selected immunization rates among children have used assumptions regarding variables (e.g. attack rate and illness severity), which may not apply to real-life situations<sup>(26,27)</sup>.

contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres troubles.

- **Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.** Celles-ci peuvent courir un plus grand risque de grippe aviaire à cause de leur exposition durant les activités d'abattage<sup>(12)</sup>. La vaccination annuelle contre la grippe avant le début de la saison grippale peut prévenir l'infection de ces personnes par des souches du virus de la grippe humaine, réduisant ainsi le risque théorique de réassortiment des gènes des virus humains et aviaires advenant une co-infection par le virus de la grippe aviaire. On peut définir la participation directe comme des contacts suffisants avec la volaille infectée pour que le virus aviaire puisse être transmis à la personne exposée. Sont en contact direct les personnes qui effectuent l'abattage de même que d'autres, comme les vétérinaires qui supervisent l'opération et les inspecteurs qui peuvent être exposés directement au virus aviaire. Il convient de noter que les personnes vaccinées juste avant leur exposition à la grippe aviaire ne produiront pas d'anticorps protecteurs contre les souches du vaccin pour les humains pendant environ 10 à 14 jours. Une prophylaxie antivirale pendant cet intervalle devrait prévenir l'infection par les virus de la grippe aviaire ou humaine durant l'abattage. Il serait bon de consulter le médecin hygiéniste local concernant l'utilisation du vaccin antigrippal et la prophylaxie antivirale contre la grippe en vue de lutter contre les éclosions de grippe aviaire. (Voir la section intitulée « Utilisation de l'amantadine et de l'oseltamivir à des fins prophylactiques ».)

#### **Autres commentaires concernant les groupes pour qui le vaccin est recommandé**

- **Immunsation des personnes en santé de 2 à 64 ans**

**Il faudrait encourager toute personne dans ce groupe d'âge à se faire vacciner, même si elle n'appartient pas à l'un des groupes prioritaires mentionnés ci-dessus.** Dans une analyse des essais comparatifs randomisés du vaccin inactivé contre la grippe chez des adultes en santé, Demicheli et coll. ont estimé que le vaccin avait un degré d'efficacité de 24 % pour la prévention du SG et de 68 % pour la prévention des infections grippales confirmées en laboratoire<sup>(13)</sup>. Selon que la présence de l'infection a été déterminée par la sérologie ou la culture, les essais du vaccin inactivé trivalent contre la grippe chez des enfants de 2 à 5 ans situent l'efficacité du vaccin entre 31 % et 83 %<sup>(14-18)</sup>. Quinze essais comparatifs randomisés portant sur des enfants en santé de 6 mois à 19 ans ont montré que la réduction du risque relatif associée à la vaccination anti-grippale variait de 0 % à 93 %<sup>(19)</sup>.

On a avancé l'hypothèse que la vaccination systématique des enfants en santé d'âge préscolaire et scolaire peut prévenir la dissémination du virus dans les collectivités, réduisant le fardeau général de la maladie dans tous les groupes d'âge. Entre 1962 et 1987, 80 % des élèves japonais ont été vaccinés contre la grippe<sup>(20)</sup>. D'autres déterminants de l'infection et de la maladie viennent cependant semer la confusion dans les observations concernant l'épidémiologie de la grippe durant la période qui a suivi l'arrêt de ce programme<sup>(21-23)</sup>. Des études communautaires non randomisées plus modestes ont également donné lieu à des biais<sup>(24,25)</sup>. Des études faisant appel à des modèles informatiques de la grippe dans des collectivités fictives affichant certains taux de vaccination chez les enfants ont utilisé des hypothèses concernant les variables (p. ex., taux d'attaque et gravité de la maladie), qui peuvent ne pas s'appliquer à des situations dans la vie réelle<sup>(26,27)</sup>.

The results of cost-effectiveness studies of influenza immunization among adults and children vary according to selected circumstances<sup>(13,19,27-37)</sup>. The potential benefits of influenza immunization in healthy adults and children depend on numerous factors, including seasonal viral virulence and attack rates, the match between vaccine and circulating viral strains, protective immunity in previously infected individuals, vaccine side effects, and the costs of vaccination and of influenza-associated morbidity.

In the United States, the American Academy of Family Physicians and the Advisory Committee on Immunization Practices recommend that the age of universal influenza vaccination of adults be age  $\geq 50$  years. The primary rationale is that many persons age 50 to 64 years have high-risk conditions, such as diabetes mellitus or heart disease. Yet the influenza immunization rate among U.S. adults in this age group who have high-risk chronic medical conditions is low; they are unaware of their high-risk condition, they lack health care access, or HCWs fail to deliver immunization. Age-based influenza guidelines may be more successful in reaching individuals with medical conditions that put them at a higher risk of influenza complications, compared with previous guidelines based on recognition of the specific high-risk conditions.

NACI suggests that programmatic decisions in Canada regarding how to access and immunize those listed under “**Recommended Recipients**” are best made by authorities responsible for the planning and implementation of such programs.

- **Influenza vaccine in pregnancy and during lactation.** Evidence indicates that influenza vaccine is safe for pregnant women at all stages of pregnancy and for breastfeeding mothers<sup>(38)</sup>.

**Influenza vaccination is recommended for pregnant and breastfeeding women who are characterized by any of the conditions listed under “Recommended Recipients.”** This group includes pregnant and breastfeeding women who have chronic conditions that put them at high risk of complications from influenza, as well as those who are close contacts of high-risk individuals.

Among healthy pregnant women, morbidity and mortality associated with influenza is increased during pandemics. Studies of the burden of illness among healthy pregnant women in non-pandemic years include case reports, observational studies, and a retrospective case-control study of a predominantly young, urban Tennessee population of African-American, socioeconomically disadvantaged women with a high prevalence of chronic disease<sup>(39)</sup>. How well the results of these studies can be generalized to Canadian and other populations is unknown. NACI encourages research to determine the degree of morbidity due to influenza in Canadian women who are pregnant and the preventable fraction of morbidity potentially achievable through the use of the influenza vaccine in this population<sup>(40)</sup>. Pregnant women should be immunized if they are expected to deliver during influenza season, because they will become household contacts of their newborn.

Les résultats des études sur la rentabilité de la vaccination antigrippale chez les adultes et les enfants varient selon certaines circonstances<sup>(13,19,27-37)</sup>. Les avantages potentiels de la vaccination antigrippale chez les adultes et les enfants en santé dépendent de nombreux facteurs, notamment les taux saisonniers de virulence et d'attaque, l'appariement entre le vaccin et les souches virales en circulation, l'immunité protectrice chez les personnes qui ont déjà été infectées, les effets secondaires du vaccin et le coût de la vaccination et de la morbidité associés à la grippe.

Aux États-Unis, l'American Academy of Family Physicians et l'Advisory Committee on Immunization Practices recommandent que la vaccination antigrippale universelle des adultes se fasse à partir de l'âge de 50 ans. La principale justification tient à ce que de nombreuses personnes de 50 à 64 ans souffrent d'affections à haut risque, comme le diabète sucré ou une cardiopathie. Or, le taux d'immunisation antigrippale est faible chez les adultes américains de ce groupe d'âge qui ont des problèmes de santé chroniques à haut risque; ces personnes ne savent pas qu'elles sont exposées à un risque élevé, elles n'ont pas accès aux soins de santé ou les TS ne les immunisent pas. Il serait peut-être plus facile de joindre les personnes davantage exposées aux complications de la grippe à cause de leur état de santé au moyen de lignes directrices fondées sur l'âge, plutôt qu'au moyen des lignes directrices existantes axées sur la reconnaissance de certaines affections à haut risque.

Le CCNI estime que ce sont les autorités chargées de la planification et de la mise en œuvre des programmes au Canada qui sont le mieux à même de prendre les décisions stratégiques concernant la façon d'atteindre et d'immuniser les sujets appartenant aux « **Groupes pour qui le vaccin est recommandé** ».

- **Vaccination antigrippale durant la grossesse et l'allaitement.** Des données indiquent que le vaccin antigrippal est sûr chez les femmes enceintes à tous les stades de la grossesse de même que chez les mères qui allaitent<sup>(38)</sup>.

**On recommande la vaccination des femmes enceintes et allaitantes qui appartiennent à l'un ou l'autre des groupes à risque élevé figurant dans la section « Groupes pour qui le vaccin est recommandé ».** Il s'agit notamment des femmes enceintes et allaitantes atteintes de troubles chroniques qui les exposent grandement à souffrir de complications de la grippe, ainsi que des personnes qui sont en contact étroit avec des sujets à risque élevé.

La morbidité et la mortalité associées à la grippe chez les femmes enceintes bien portantes augmentent durant les pandémies. Au nombre des études portant sur le fardeau de la maladie chez les femmes enceintes en santé durant les années non touchées par des pandémies figurent des rapports de cas, des études d'observation et une étude rétrospective cas/témoins d'une population du Tennessee formée surtout de jeunes femmes d'origine afro-américaine, vivant en milieu urbain, défavorisées sur le plan socio-économique et affichant une forte prévalence de maladies chroniques<sup>(39)</sup>. On ignore dans quelle mesure les résultats de ces études peuvent être généralisés à la population canadienne et à d'autres populations. Le CCNI encourage les chercheurs à déterminer le degré de morbidité associée à la grippe chez les Canadiennes enceintes et la part de morbidité qui peut éventuellement être prévenue grâce à l'administration du vaccin antigrippal dans cette population<sup>(40)</sup>. Les femmes enceintes devraient être immunisées si l'on prévoit qu'elles accoucheront durant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né.

## Administration of Influenza Vaccine

### Dosage Schedule

Table 2 presents the recommended dosage schedule and type of influenza vaccine. Split-virus vaccines are available in Canada. Previously unvaccinated children age < 9 years require two doses of the split-virus influenza vaccine, with an interval of 4 weeks. The second dose of influenza vaccine is not needed if the child has received one or more doses of vaccine during a previous influenza season.

Immunization with currently available influenza vaccines is not recommended for infants age < 6 months.

**Table 2. Recommended influenza vaccine dosage, by age, for 2005-2006 season**

Age	Vaccine Type	Dose (mL)	No. of doses
6-35 months	split-virus	0.25	1 or 2*
3-8 years	split-virus	0.5	1 or 2*
≥ 9 years	split-virus	0.5	1

\* Previously unvaccinated children age < 9 years require two doses of the split-virus influenza vaccine, with an interval of 4 weeks.

Influenza vaccine should be administered intramuscularly. The deltoid muscle is the recommended site in adults and children age ≥ 12 months. The anterolateral thigh is the recommended site in infants age < 12 months.

### Adverse Reactions

Influenza vaccination cannot cause influenza, because the vaccine does not contain live virus. Soreness at the injection site lasting up to 2 days is common in adults but rarely interferes with normal activities. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of pain at the injection site<sup>(41)</sup>. Healthy adults receiving the split-virus vaccine showed no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms, compared with those receiving placebo.

Split-virus influenza vaccines are safe and well tolerated in healthy children. Mild local reactions, primarily soreness at the vaccination site, occurs in ≤ 7% of healthy children who are age < 3 years. Postvaccination fever may be observed in ≤ 12% of immunized children age 1 to 5 years.

Several influenza vaccines which are marketed in Canada contain minute quantities of thimerosal, which is used as a preservative<sup>(42)</sup>. Retrospective cohort studies of large health databases have demonstrated that there is no association between childhood vaccination with thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental outcomes, including autistic-spectrum disorders<sup>(43,44)</sup>. Nevertheless, in response to public concern, influenza vaccine manufacturers in Canada are working toward production and marketing of thimerosal-free influenza vaccines.

Allergic responses to influenza vaccine are rare and are probably a consequence of hypersensitivity to some vaccine component, such as residual egg protein, which is present in minute quantities.

Guillain-Barré syndrome (GBS) occurred in adults in association with the 1976 swine influenza vaccine, and evidence favours the

## Administration du vaccin antigrippal

### Posologie

La posologie et le type de vaccin contre la grippe recommandés sont présentés au tableau 2. Des vaccins sous-unitaires sont offerts au Canada. Les enfants de < 9 ans n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir deux doses du vaccin sous-unitaire, à 4 semaines d'intervalle. La deuxième dose n'est pas nécessaire si l'enfant a déjà reçu une dose ou plus du vaccin pendant une saison grippale antérieure.

L'administration des vaccins antigrippaux actuellement disponibles n'est pas recommandée chez les nourrissons de < 6 mois.

**Tableau 2. Posologie recommandée pour le vaccin contre la grippe, selon l'âge, pour la saison 2005-2006**

Âge	Type de vaccin	Dose (mL)	Nbre de doses
6 à 35 mois	sous-unitaire	0,25	1 ou 2*
3 à 8 ans	sous-unitaire	0,5	1 ou 2*
≥ 9 ans	sous-unitaire	0,5	1

\* Les enfants de < 9 ans qui n'ont pas déjà été vaccinés doivent recevoir deux doses du vaccin sous-unitaire à l'intérieur de 4 semaines d'intervalle.

L'administration intramusculaire est privilégiée. On recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde chez les adultes et les enfants de ≥ 12 mois et dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons de < 12 mois.

### Effets secondaires

Le vaccin contre la grippe ne peut pas causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. Il se produit souvent une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à deux jours chez les adultes, mais celle-ci perturbe rarement les activités quotidiennes. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de la douleur au point d'injection<sup>(41)</sup>. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé qui ont reçu le vaccin sous-unitaire par rapport à ceux qui ont reçu un placebo.

Les vaccins sous-unitaires contre la grippe sont sûrs et bien tolérés chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes, surtout une sensibilité au point d'injection, sont observées chez ≤ 7 % des enfants en santé de < 3 ans. Une fièvre peut se produire après la vaccination chez ≤ 12 % des enfants vaccinés de 1 à 5 ans.

Plusieurs vaccins antigrippaux vendus au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosol, qui est utilisé comme agent de conservation<sup>(42)</sup>. Des études rétrospectives de cohortes faites à partir de vastes bases de données sur la santé ont montré qu'il n'existe aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosol et des effets neurodéveloppementaux, notamment les troubles du spectre autistique<sup>(43,44)</sup>. Néanmoins, en réponse aux inquiétudes de la population, les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada s'efforcent actuellement de produire et de commercialiser des vaccins antigrippaux sans thimérosol.

Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont rares et résultent probablement d'une hypersensibilité à certains composants du vaccin, notamment aux infimes quantités de résidus de protéines d'œufs.

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été diagnostiqué chez des adultes à la suite de l'administration du vaccin contre la grippe porcine en 1976, et

existence of a causal relation between the vaccine and GBS during that season<sup>(45)</sup>. In an extensive review of studies since 1976, the United States Institute of Medicine concluded that the evidence is inadequate to accept or reject a causal relation between GBS in adults and influenza vaccines administered subsequent to the swine influenza vaccine program in 1976<sup>(45,46)</sup>.

In Canada the background incidence of GBS is estimated at just over 20 cases per million population in a study from Ontario and Quebec<sup>(47)</sup>. Various infectious agents, such as *Campylobacter jejuni*, have been associated with GBS. It is unknown whether influenza virus infection itself is associated with GBS. It is also unknown whether influenza vaccination is causally associated with increased risk of recurrent GBS in persons with a previous history of GBS. Avoiding subsequent influenza vaccination of persons known to have developed GBS within 6 to 8 weeks of a previous influenza vaccination appears prudent at this time.

Influenza vaccine is unknown to predispose to Reye syndrome.

Conjunctivitis and/or respiratory symptoms following influenza immunization were reported sporadically prior to 2000 in Canada, the United States, and Europe<sup>(48,49)</sup>. However, during the 2000-2001 influenza season, Health Canada received an increased number of reports of vaccine-associated symptoms and signs that were subsequently described as oculorespiratory syndrome (ORS)<sup>(47)</sup>. The case definition (revised in 2001) is as follows: the onset of bilateral red eyes and/or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing, hoarseness or sore throat) and/or facial swelling occurring within 24 hours of influenza immunization<sup>(50)</sup>. Assessment of the severity of ORS symptoms is based on the perception of the individual: mild (easily tolerated; present but not problematic), moderate (interferes with activities of daily living; bothersome, requires activity changes and possibly medication) or severe (prevents activities of daily living; unable to work or sleep). The pathophysiologic mechanism underlying ORS remains unknown.

Subsequent to the 2000-2001 influenza season, fewer ORS cases have been reported to Health Canada<sup>(50)</sup>. Surveillance for all vaccine-associated adverse events, including ORS, is ongoing.

Approximately 5% to 34% of patients who have previously experienced ORS may experience a recurrence that is attributable to the vaccine<sup>(50-56)</sup>. Most recurrences, however, are less severe than the previous episode. Persons who experience a recurrence of ORS upon revaccination do not necessarily experience further episodes of ORS associated with further vaccination.

Individuals who have experienced mild or moderate ORS symptoms or severe ORS consisting of non-lower respiratory symptoms (bilateral red eyes, cough, sore throat, hoarseness, facial swelling) may be safely re-immunized with influenza vaccine. Data on clinically significant adverse events do not support the preference of one vaccine product over another when revaccinating those who have previously experienced ORS.

Expert review of the risks and benefits of vaccination should be sought for those who have previously experienced severe lower respiratory symptoms (wheeze, chest tightness, difficulty breathing) within 24 hours of influenza vaccination, an apparent aller-

des données militent en faveur de l'existence d'une relation causale entre le vaccin et le SGB durant cette saison<sup>(45)</sup>. Dans le cadre d'un vaste survol des études publiées depuis 1976, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu qu'on ne dispose pas de suffisamment de données pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccination contre la grippe porcine en 1976<sup>(45,46)</sup>.

Au Canada, l'incidence de base du SGB est estimée à un peu plus de 20 cas pour un million d'habitants dans une étude réalisée en Ontario et au Québec<sup>(47)</sup>. Divers agents infectieux, tels que *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ne sait pas si l'infection par le virus de la grippe est en soi associée au SGB. On ignore également si la vaccination contre la grippe augmente le risque de récurrence du syndrome chez des personnes qui en ont déjà été atteintes. Il semble pour l'heure prudent d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont souffert du SGB dans les 6 à 8 semaines suivant une vaccination précédente.

Le vaccin contre la grippe n'est pas reconnu comme un facteur prédisposant au syndrome de Reye.

Une conjonctivite ou des symptômes respiratoires à la suite de la vaccination antigrippale ont été signalés de façon sporadique avant 2000 au Canada, aux États-Unis et en Europe<sup>(48,49)</sup>. Durant la saison grippale 2000-2001, Santé Canada a cependant reçu un nombre accru de rapports de symptômes et de signes associés au vaccin, qui ont par la suite été décrits comme un syndrome oculo-respiratoire (SOR)<sup>(47)</sup>. La définition de cas (qui a été révisée en 2001) se lit comme suit : l'apparition d'une rougeur oculaire bilatérale ou de symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer, à avaler, voix rauque ou mal de gorge) et/ou oedème facial survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination antigrippale<sup>(50)</sup>. L'évaluation de la gravité des symptômes du SOR se fonde sur la perception des symptômes par la personne : légers (facilement tolérés; présents mais ne causant pas de problème), modérés (nuisent aux activités de la vie quotidienne; dérangeants, nécessitent une modification des activités et peut-être une médication) ou graves (empêchent d'effectuer des activités de la vie quotidienne; empêchent de travailler ou de dormir). Le mécanisme physiopathologique sous-tendant le SOR demeure obscur.

Après la saison grippale 2000-2001, un plus petit nombre de cas de SOR ont été signalés à Santé Canada<sup>(50)</sup>. La surveillance de tous les effets secondaires associés aux vaccins (ESAV), y compris du SOR, se poursuit.

Environ 5 % à 34 % des patients qui ont déjà présenté un SOR peuvent connaître une récurrence à la suite du vaccin<sup>(50-56)</sup>. Toutefois, la plupart des récurrences sont moins graves que l'épisode précédent. Les personnes revaccinées qui souffrent à nouveau d'un SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de SOR si elles reçoivent le vaccin dans l'avenir.

Les personnes qui ont manifesté des symptômes légers ou modérés du SOR ou un SOR sévère caractérisé par d'autres symptômes que ceux d'une infection des voies respiratoires inférieures (rougeur oculaire bilatérale, toux, mal de gorge, voix rauque, oedème facial) peuvent recevoir à nouveau en toute sécurité le vaccin antigrippal. Les données sur les événements indésirables présentant un intérêt clinique ne militent pas en faveur d'un vaccin plutôt que d'un autre lors de la revaccination des sujets qui ont déjà souffert du SOR.

Il faudrait demander à un expert d'examiner les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes qui ont déjà présenté des symptômes graves d'infection des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures

gic reaction to the vaccine, or any other symptoms (e.g. throat constriction, difficult swallowing) that raise concern about the safety of re-immunization. This advice may be obtained from local medical officers of health or other experts in infectious disease, allergy/immunology, and/or public health. Health care providers who are unsure whether an individual previously experienced ORS versus an IgE-mediated hypersensitivity immune response should seek consultative advice. In view of the considerable morbidity and mortality associated with influenza, a diagnosis of influenza vaccine allergy should not be made without confirmation (which may involve skin testing) from an allergy/immunology expert.

*The Canadian Immunization Guide*<sup>(57)</sup> provides further details about administration of vaccine and management of adverse events.

### **Contraindications and Precautions**

**Influenza vaccine should not be given to people who have had an anaphylactic reaction to a previous dose or who have known IgE-mediated hypersensitivity to eggs manifested as hives, swelling of the mouth and throat, difficulty in breathing, hypotension, or shock.**

Adults with serious acute febrile illness usually should not be vaccinated until their symptoms have abated. Those with mild non-serious febrile illness (such as mild upper respiratory tract infections) may be given influenza vaccine. Opportunities for immunization should not be lost due to inappropriate deferral of immunization.

Although influenza vaccination can inhibit the clearance of warfarin and theophylline, clinical studies have not shown any adverse effects attributable to these drugs in those who receive the vaccine.

Therapy with beta-blocker medication is **not** a contraindication to influenza vaccination. Individuals who have an allergy to substances that are not components of the influenza vaccine are **not** at increased risk of allergy to influenza vaccine.

### **Simultaneous Administration of Other Vaccines**

Influenza vaccine may be given at the same time as other vaccines. The same limb may be used if necessary, but different sites on the limb should be chosen. Different administration sets (needle and syringe) must be used.

The target groups for influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines overlap considerably. Health care providers should take the opportunity to vaccinate eligible persons against pneumococcal disease when influenza vaccine is given.

### **Storage**

Influenza vaccine should be stored at 2° C to 8° C and should not be frozen.

### **Strategies for Reducing the Impact of Influenza**

The effectiveness of influenza vaccine varies, depending upon the age and immunocompetence of the vaccine recipient, the degree of similarity between the virus strain included, and the characteristics of the strain of circulating virus during influenza season. With a good match, influenza vaccination has been shown to pre-

suivant la vaccination, une réaction allergique apparente au vaccin ou tout autre symptôme (p. ex., constriction de la gorge, dysphagie) qui suscitent des craintes quant aux dangers de la revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergologie/immunologie ou en santé publique. Les professionnels de la santé qui ne sont pas sûrs si une personne a déjà souffert du SOR ou a eu une réponse d'hypersensibilité médiée par des IgE devrait demander conseil. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité très importantes associées à la grippe, un diagnostic d'allergie au vaccin antigrippal ne devrait être posé qu'après confirmation (notamment au moyen d'un test cutané) par un expert en allergologie/immunologie.

Le *Guide canadien d'immunisation*<sup>(57)</sup> donne plus de détails sur l'administration du vaccin et le traitement des effets secondaires.

### **Contre-indications et précautions**

**Il ne faut pas administrer le vaccin contre la grippe aux sujets ayant des antécédents de réaction anaphylactique à ce vaccin ou présentant une hypersensibilité (anaphylaxie) aux œufs qui se manifeste par de l'urticaire, un œdème de la bouche et de la gorge, une gêne respiratoire, de l'hypotension ou un état de choc.**

Les adultes atteints d'une maladie fébrile aiguë grave ne devraient pas normalement être vaccinés tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués. Ceux qui souffrent d'une maladie fébrile bénigne (telle qu'une infection bénigne des voies respiratoires supérieures) peuvent recevoir le vaccin. On ne devrait pas perdre l'occasion d'immuniser une personne par suite du report non justifié de la vaccination.

Bien que le vaccin contre la grippe puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, des études cliniques n'ont pas démontré l'existence d'un quelconque effet secondaire attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent ce vaccin.

Le traitement aux bêta-bloquants n'est **pas** une contre-indication de la vaccination antigrippale. Les sujets allergiques à des substances qui n'entrent pas dans la composition du vaccin ne risquent **pas** davantage de développer une allergie au vaccin contre la grippe.

### **Administration simultanée d'autres vaccins**

Le vaccin contre la grippe peut être donné en même temps qu'un autre vaccin. On peut utiliser le même membre au besoin, mais un point d'injection différent sur le membre. Un dispositif d'administration (aiguille et seringue) différent doit être employé.

Il y a un chevauchement considérable des groupes principalement visés par les vaccins polysaccharidiques contre la grippe et le pneumocoque. Lorsqu'ils administrent le vaccin contre la grippe, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner les personnes admissibles contre le pneumocoque.

### **Entreposage**

Le vaccin contre la grippe doit être conservé à une température de 2 °C à 8 °C et ne doit pas être congelé.

### **Stratégies visant à atténuer les effets de la grippe**

L'efficacité du vaccin antigrippal varie selon l'âge et l'immunocompétence de la personne vaccinée ainsi que selon le degré de similitude entre la souche virale utilisée dans le vaccin et celle qui circule pendant la saison grippale. Lorsque le vaccin est bien assorti, il a été établi qu'il prévient la grippe confirmée en laboratoire chez environ 70 % ou plus des personnes

vent laboratory-confirmed influenza illness in approximately 70% or more of healthy individuals. Under these circumstances, studies have also shown influenza vaccination to be  $\geq 70\%$  effective in preventing hospitalization for pneumonia and influenza among elderly persons living in the community. Studies among elderly persons residing in nursing homes have shown influenza vaccination to be 50% to 60% effective in preventing hospitalization and pneumonia and up to 85% effective in preventing death, even though efficacy in preventing influenza illness may be as low as 30%.

Vaccination is recognized as the single most effective way of preventing or attenuating influenza for those at high risk of serious illness or death from influenza infection and related complications. Influenza vaccine programs should aim to vaccinate at least 90% of eligible recipients. **Nevertheless, only 70% to 91% of long-term care facility (LTCF) residents and 20% to 40% of adults and children with medical conditions listed previously receive vaccine annually<sup>(58-62)</sup>. Studies of HCWs in hospitals and LTCFs have shown vaccination rates of 26% to 61%<sup>(59-61,63)</sup>.**

This low rate of utilization is due to failure of the health care system to offer the vaccine and to refusal by persons who fear adverse reactions or mistakenly believe that the vaccine is either ineffective or unnecessary. **HCWs and their employers have a duty to actively promote, implement, and comply with influenza immunization recommendations to decrease the risk of infection and complications in vulnerable populations for which they provide care<sup>(64)</sup>.** Educational efforts aimed at HCWs and the general public should address common concerns about vaccine effectiveness and adverse reactions. These include beliefs of patients at risk, HCWs and other service providers — that they rarely get influenza, they fear side effects, and they doubt the efficacy of the vaccine.

**The advice of a health care provider is an important factor affecting whether a person accepts immunization.** Most people at high risk are already under medical care and should be vaccinated during regular fall visits. Strategies to improve coverage include the following:

- implementing standing-order policies in institutions, allowing nurses to administer vaccine and simultaneous immunization of staff and patients in nursing homes and chronic care facilities. In these settings, increased vaccination rates are associated with a single non-physician staff person who organizes the program, ensuring program aspects are covered by written policies, having a policy for obtaining consent on admission that was durable for future years, and automatically administering vaccine to residents whose guardians could not be contacted for consent
- vaccinating people at high risk who are being discharged from hospital or who are visiting the emergency room in the autumn
- promoting influenza vaccination in clinics which see high-risk groups (e.g. cancer clinics, cardiac clinics, and pulmonary clinics)

en bonne santé. Les études ont également montré que, dans ces circonstances, la vaccination permet de prévenir  $\geq 70\%$  des hospitalisations dues à la pneumonie et à la grippe chez les personnes âgées vivant dans la collectivité. Des études réalisées auprès de personnes âgées vivant en maison de santé ont fait ressortir que la vaccination antigrippale permet de prévenir de 50 % à 60 % des hospitalisations et des pneumonies et jusqu'à 85 % des décès, bien que l'efficacité potentielle contre la grippe soit d'à peine 30 %.

Il est reconnu que la vaccination constitue le moyen le plus efficace de prévenir ou d'atténuer la grippe chez les personnes qui courent un grand risque d'être très malades ou même de mourir des suites d'une infection grippale ou de ses complications. Les programmes de vaccination antigrippale devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. **Néanmoins, seulement de 70 % à 91 % des résidents des établissements de soins de longue durée (ESLD) et de 20 à 40 % des adultes et des enfants souffrant des maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin antigrippal chaque année<sup>(58-62)</sup>. Des études récentes ont révélé que les taux de vaccination se situaient entre 26 % et 61 % chez les TS des hôpitaux et des ESLD<sup>(59-61,63)</sup>.**

Ce faible taux d'utilisation tient au fait que le système de santé n'offre pas le vaccin et que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont à tort convaincus de son inefficacité ou de son inutilité. **Les TS et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement, de mettre en œuvre et de respecter les recommandations relatives à l'immunisation antigrippale afin de réduire le risque d'infection et de complications au sein des populations vulnérables dont ils s'occupent<sup>(64)</sup>.** Les programmes d'éducation à l'intention des TS et du grand public devraient traiter des préoccupations courantes au sujet de l'efficacité du vaccin et des effets secondaires qu'il provoque. Celles-ci englobent la croyance des patients à risque, des TS et d'autres fournisseurs de services qu'ils ont rarement la grippe, la crainte des effets secondaires du vaccin et enfin les doutes quant à son efficacité.

**La recommandation faite par un dispensateur de soins joue un rôle primordial dans la décision de se faire vacciner.** Comme la plupart des sujets à risque élevé sont déjà suivis par un médecin, il y a lieu de les vacciner à l'automne, lors d'une consultation régulière. Au nombre des stratégies qui permettent d'accroître la couverture vaccinale de la population, mentionnons les suivantes :

- mise en place de consignes permanentes permettant aux infirmières d'administrer les vaccins dans les établissements, et vaccination simultanée du personnel et des résidents des maisons de santé et des établissements de soins de longue durée. Dans ces milieux, des taux accrus de vaccination ont été associés à un programme organisé par un seul employé non médecin, à l'existence de politiques écrites portant sur divers aspects du programme, à l'adoption d'une politique visant à obtenir au moment de l'admission un consentement valable pour les années ultérieures et à l'administration automatique du vaccin aux résidents dont on ne pouvait joindre les tuteurs pour obtenir leur consentement;
- vaccination à l'automne des personnes à risque élevé quittant l'hôpital ou consultant à l'urgence;
- promotion de la vaccination antigrippale dans les cliniques fréquentées par les groupes à risque élevé (p. ex., cliniques d'oncologie, de cardiologie et de pneumologie);

- using community newspapers, radio, television, flu-information lines, and collaborating with pharmacists and specialist physicians to distribute positively framed information about the benefits and risks of influenza immunization
- issuing computer-generated reminders to HCWs, mailing reminder letters to patients, or using other recall methods to identify outpatients at high risk
- having patient-carried reminder cards
- increased accessibility of immunization clinics to staff in institutions and community-based elderly, including implementation of mobile programs
- organizing activities, such as vaccination fairs and competitions between institutions
- working with multicultural groups to plan and implement effective programs
- incorporating influenza vaccination within the provision of home health care.

### **Immunization of Health Care Workers**

Person-to-person transmission of influenza virus occurs primarily through respiratory droplets generated by sneezing, coughing, or talking. Adults may spread influenza to others during a period ranging from 1 day before to 7 days after the onset of symptoms. Children may shed virus for 1 day prior to symptoms to 10 to 14 days after illness onset.

Transmission of influenza between infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality<sup>(65)</sup>. Studies have demonstrated that HCWs who are ill with influenza frequently continue to work, thereby potentially transmitting the virus to both patients and co-workers<sup>(66)</sup>. In a British study, 59% of HCWs with serologic evidence of recent influenza infection could not recall having influenza, suggesting that many HCWs experience subclinical infection<sup>(65)</sup>. These individuals continued to work, potentially transmitting infection to their patients. In addition, absenteeism of HCWs who are sick with influenza results in excess economic costs and, in some cases, potential endangerment of health care delivery owing to the scarcity of replacement workers.

Vaccination of HCWs in health care facilities has been shown to reduce total patient mortality, influenza-like illness, and serologically confirmed influenza<sup>(66)</sup>. Influenza vaccination programs for HCWs may also result in cost savings and reduced work absenteeism, depending on factors including disincentives to take sick days, strain virulence, and the match between infecting strain and vaccine<sup>(67-69)</sup>.

For the purposes of this document, we define HCW as a person who provides direct patient care and as an individual who provides health services in an indirect fashion, such as one who performs administrative activities. The latter may still come into close contact with patients by sharing common areas within facilities, such as cafeterias and waiting areas. The term “direct patient contact” is defined as activities that allow opportunities for influenza transmission between HCWs and patient. **NACI considers the provision of influenza vaccination for HCWs who have direct patient contact to be an essential component of the**

- recours aux journaux de quartier, à la radio, à la télévision et aux lignes d'information sur la grippe, et collaboration avec les pharmaciens et les médecins spécialistes pour la diffusion d'information positive sur les avantages et les risques de l'immunisation contre la grippe;
- envoi de rappels électroniques aux TS, envoi par la poste de lettres de rappel aux patients ou utilisation d'autres méthodes de relance pour l'identification des consultants externes à risque élevé;
- distribution de cartes de rappel que les patients portent sur eux;
- amélioration de l'accès du personnel des établissements et des personnes âgées vivant dans la collectivité aux séances d'immunisation, notamment mise en œuvre de programmes itinérants;
- organisation d'activités, telles que des foires et des concours de vaccination entre établissements;
- travail auprès de différents groupes culturels en vue de la planification et de la mise en œuvre de programmes efficaces;
- intégration de la vaccination antigrippale dans les soins dispensés à domicile.

### **Vaccination des travailleurs de la santé**

Le virus de la grippe se transmet d'une personne à l'autre par l'entremise surtout de gouttelettes respiratoires projetées lors des éternuements, de la toux et des conversations. La grippe peut se transmettre entre adultes à partir de la journée précédant l'apparition des symptômes jusqu'à 7 jours après. Les enfants peuvent excréter le virus à compter du jour précédant l'apparition des symptômes jusqu'à 10 à 14 jours après le début de la maladie.

La transmission de la grippe entre des TS infectés et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes<sup>(65)</sup>. Des études ont démontré que les TS atteints de la grippe continuaient souvent à travailler et pouvaient ainsi transmettre le virus à des patients comme à des collègues<sup>(66)</sup>. Dans une étude britannique, 59 % des TS atteints d'une infection grippale sérologiquement confirmée ne pouvaient se rappeler avoir été malades, ce qui donne à penser que nombre d'entre eux avaient eu une infection infraclinique<sup>(65)</sup>. Ces personnes ont continué à travailler, risquant ainsi de transmettre l'infection à leurs patients. L'absentéisme des TS atteints de la grippe entraîne en outre des coûts économiques excessifs et, dans certains cas, risque de mettre en péril la prestation des soins à cause de la rareté des remplaçants.

Il a été démontré que la vaccination des travailleurs des établissements de santé réduisait la mortalité totale chez les patients, les syndromes grippaux et les cas de grippe sérologiquement confirmés<sup>(66)</sup>. Les programmes de vaccination antigrippale à l'intention des TS pourraient également se traduire par des économies et une réduction de l'absentéisme, lesquelles dépendent de divers facteurs dont l'existence de mesures visant à dissuader les employés de prendre des congés de maladie, la virulence de la souche et la correspondance entre la souche infectante et le vaccin<sup>(67-69)</sup>.

Pour les besoins du présent document, un TS est défini comme une personne qui dispense des soins directs aux patients et comme une personne qui dispense des services de santé de manière indirecte, par exemple qui effectue des tâches administratives. Cette dernière peut tout de même venir en contact avec des patients en partageant des aires communes dans les établissements, comme les cafétérias et les salles d'attente. Le terme « soins directs au patient » désigne les activités où la transmission de la grippe entre les TS et le patient est possible. **Le CCNI estime que l'administration du vaccin antigrippal aux TS qui ont des contacts directs avec les patients constitue un élément essentiel des normes de**



standard of care for influenza prevention for the protection of their patients. HCWs who have direct patient contact should consider that their responsibility is to provide the highest standard of care, which includes undergoing annual influenza vaccination. In the absence of contraindications, HCWs who have direct patient contact and their refusal to be immunized for influenza implies failure in their duty to patient care.

To protect vulnerable patients in an outbreak situation, it is reasonable to exclude from direct patient contact HCWs who develop confirmed or presumed influenza and unvaccinated HCWs who are not taking antiviral prophylaxis. Health care organizations should have policies in place to deal with this issue.

#### ***Prophylactic Use of Amantadine and Oseltamivir***

This section discusses the prophylactic use of antiviral agents against influenza. Antiviral therapy against influenza is not discussed in this statement.

**Antiviral prophylaxis should not replace annual influenza vaccination. Vaccination remains our primary tool for the prevention of influenza infection and illness.**

Amantadine hydrochloride is an antiviral agent that interferes with the replication cycle of influenza A virus through the blocking of ion channels of the cell membrane. It is not effective against influenza B.

Rimantadine is a related adamantanamine antiviral agent that is not licensed in Canada. It will not be discussed in this statement.

Randomized trials in healthy adults suggest that amantadine prevents 23% of clinical influenza cases and 63% of serologically confirmed influenza A illness<sup>(70,71)</sup>. A non-blind randomized trial of amantadine versus placebo during an influenza outbreak in healthy boys age 13 to 19 years living in a boarding school showed 91% efficacy against culture confirmed influenza illness and 86% efficacy against clinical influenza illness<sup>(72)</sup>. A non-randomized trial in boys age 12 to 18 years showed 70% efficacy of amantadine, compared with placebo, in preventing influenza illness<sup>(73)</sup>.

In non-randomized controlled trials, amantadine prophylaxis used for periods varying from 9 days to 16 weeks interrupted influenza A outbreaks and reduced mortality in populations at increased risk for influenza complications, including disabled children, hospitalized adults, elderly residents of nursing homes, and prison populations<sup>(74-76)</sup>. Postexposure prophylaxis with amantadine provides protection (protective efficacy 74%) in families when the index case does not receive antiviral therapy<sup>(74,77)</sup>. Amantadine does not provide protection from influenza A in household contacts when it is also used to treat the index case, likely owing to the spread of resistant virus within the household<sup>(74,78,79)</sup>. Amantadine resistance is more likely to occur in populations, such as families and within semi-closed settings, including nursing homes where the drug is used for prophylaxis and treatment, as opposed to prophylaxis alone. **Simultaneous use of amantadine for prophylaxis and therapy within a family, facility, or institution is not advised because of the increased risk of the emergence of viral resistance. Failure to ade-**

conduite pour la prévention de la grippe chez leurs patients. Les TS qui ont des contacts directs avec les patients devraient considérer qu'ils ont la responsabilité de fournir des soins de la plus grande qualité, ce qui inclut une vaccination antigrippale annuelle. En l'absence de contre-indications, leur refus de se faire vacciner contre la grippe peut être assimilé à un manquement à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Pour protéger les patients vulnérables durant une éclosion, il est raisonnable d'empêcher qu'ils aient des contacts directs avec les TS qui développent une grippe confirmée ou présumée ainsi que ceux qui ne sont pas vaccinés ni ne suivent un traitement prophylactique antiviral. Les organisations dans le domaine de la santé devraient avoir en place des politiques à cet égard.

#### ***Utilisation de l'amantadine et de l'oseltamivir à des fins prophylactiques***

Nous traitons dans cette section de l'usage prophylactique des agents antiviraux pour lutter contre la grippe. Le traitement antiviral contre la grippe n'est pas abordé dans la présente déclaration.

**La prophylaxie antivirale ne devrait pas remplacer la vaccination annuelle contre la grippe. La vaccination demeure le premier outil de prévention de l'infection et de la maladie grippales.**

Le chlorhydrate d'amantadine est un agent antiviral qui inhibe la réplication du virus grippal de type A en bloquant les canaux ioniques de la membrane cellulaire. Il n'est pas efficace contre le virus de type B.

La rimantadine est un agent antiviral à base d'adamantanamine qui n'est pas homologué au Canada. Nous n'en traiterons pas dans la présente déclaration.

Selon des essais randomisés effectués chez des adultes en santé, l'amantadine prévient 23 % des cas cliniques de grippe et 63 % des cas de grippe A confirmés par des tests sérologiques<sup>(70,71)</sup>. Un essai randomisé ouvert comparant l'amantadine à un placebo durant une éclosion de grippe chez des garçons en santé de 13 à 19 ans qui fréquentaient un pensionnat a montré que l'amantadine avait un degré d'efficacité de 91 % contre la grippe à culture positive et de 86 % contre la maladie clinique<sup>(72)</sup>. Un essai non randomisé chez des garçons de 12 à 18 ans a attribué un degré d'efficacité contre la maladie grippale de 70 % à l'amantadine, comparativement à un placebo<sup>(73)</sup>.

Dans des essais comparatifs non randomisés, la prophylaxie à l'amantadine administrée pendant des périodes variant de 9 jours à 16 semaines a réussi à stopper des éclosions de grippe A et à réduire la mortalité dans des populations courant un risque accru de complications grippales, y compris des enfants handicapés, des adultes hospitalisés, des résidents âgés de maison de soins et des détenus<sup>(74-76)</sup>. La prophylaxie post-exposition à l'amantadine confère une protection (efficacité de 74 %) aux membres de la famille d'un cas index qui n'est pas soumis à un traitement antiviral<sup>(74,77)</sup>. L'amantadine n'assure pas une protection contre la grippe A chez les contacts familiaux lorsqu'elle est également utilisée pour traiter le cas index, probablement à cause de la propagation d'une souche résistante à l'intérieur de la famille<sup>(74,78,79)</sup>. La résistance à l'amantadine est plus susceptible de se produire dans certaines populations comme les familles et les établissements semi-fermés, notamment les maisons de soins où le médicament est utilisé à la fois à des fins prophylactiques et thérapeutiques et non simplement à titre prophylactique. **L'usage simultané de l'amantadine à des fins prophylactiques et thérapeutiques à l'intérieur d'une famille ou d'un établissement n'est pas recommandé en raison du risque accru**

**quately isolate institutional patients on amantadine therapy also increases the probability of transmission of any resistant virus that may emerge, which in turn may result in prolongation of an epidemic or a second epidemic wave<sup>(80,81)</sup>.**

Neuraminidase inhibitors prevent the replication of both type A and B influenza viruses by inhibiting influenza virus neuraminidase. Neuraminidase promotes the release of virus from infected cells by preventing virions from self-aggregating and binding to the surface of infected cells. Oseltamivir is a neuraminidase inhibitor, licensed for pre- and post-exposure prophylaxis against influenza A and/or B in persons age  $\geq 13$  years<sup>(82,84)</sup>.

Zanamivir is a neuraminidase inhibitor that has not been approved by Health Canada for prophylactic use, although it has been used off-label for this purpose. Zanamivir will not be discussed further in this statement.

A review of randomized placebo-controlled trials in healthy adults reports that neuraminidase inhibitors are 74% effective in preventing naturally occurring cases of clinically defined influenza and 60% effective in preventing laboratory confirmed influenza<sup>(85-87)</sup>. Sufficient data are not available to assess the efficacy of neuraminidase inhibitors used prophylactically in healthy children age  $< 13$  years, and they are not licensed for prophylactic use in this age group<sup>(88)</sup>. Oseltamivir was 92% effective in preventing laboratory-confirmed clinical influenza illness in a randomized multicentre controlled trial of prophylaxis among elderly individuals in residential care; however, residents with significant renal disease, hepatic dysfunction, cardiac failure, cancer, HIV Infection, and history of alcohol/drug abuse were excluded<sup>(82)</sup>. The efficacy of oseltamivir in preventing influenza in immunocompromised persons has not been established. Oseltamivir has been successfully used as prophylaxis, along with vaccination and infection control measures, to control outbreaks of influenza in nursing homes and long-term care facilities<sup>(83,84)</sup>. In a randomized controlled trial, oseltamivir was efficacious in protecting healthy household contacts of index influenza cases that were not treated<sup>(89)</sup>. Households with pregnant or breastfeeding women, or individuals with cancer, immunosuppression, HIV infection, chronic liver or renal disease were excluded from this study.

The emergence of oseltamivir-resistant virus during or after prophylactic use of this antiviral has not yet been noted<sup>(87)</sup>. However, 0.33% to 18% of influenza isolates have been noted to be oseltamivir resistant during follow-up of children and adults in treatment studies<sup>(90-92)</sup>.

Because antiviral agents taken prophylactically may prevent illness but not subclinical infection, some persons who take these drugs may still develop immune responses that provide protection when they are exposed to antigenically related viruses in later years. However, as previously indicated, antiviral prophylaxis should not replace annual influenza vaccination.

**Amantadine and oseltamivir are ineffective in providing prophylaxis for respiratory infections other than influenza. Therefore, it is critically important to base decisions about their prophylactic use on appropriate epidemiologic, clinical,**

**d'apparition d'une résistance aux antiviraux. Le fait de ne pas isoler adéquatement les patients d'un établissement traités à l'amantadine augmente aussi le risque de transmission d'un éventuel virus résistant, ce qui peut contribuer à prolonger une épidémie ou entraîner la survenue d'une deuxième vague épidémique<sup>(80,81)</sup>.**

Les inhibiteurs de la neuraminidase préviennent la réplication des virus grippaux de type A et B en bloquant la neuraminidase du virus grippal. La neuraminidase stimule la libération des particules virales des cellules infectées en empêchant l'agrégation des virions entre eux et leur fixation à la surface des cellules infectées. L'oseltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase qui a été homologué pour le traitement prophylactique pré-exposition et post-exposition contre la grippe A et/ou B chez les personnes de  $\geq 13$  ans<sup>(82-84)</sup>.

Le zanamivir est un inhibiteur de la neuraminidase qui n'a pas été approuvé par Santé Canada pour un usage prophylactif que, bien qu'il ait été utilisé à cette fin pour d'autres indications que celles figurant sur l'étiquette. Nous ne nous attarderons pas davantage sur ce produit dans la présente déclaration.

Un examen des essais randomisés contrôlés contre placebo chez des adultes en santé indique que les inhibiteurs de la neuraminidase préviennent avec une efficacité de 74 % les cas naturels de grippe clinique et avec une efficacité de 60 % la grippe confirmée en laboratoire<sup>(85-87)</sup>. On ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase utilisés à titre prophylactique chez les enfants en santé de  $< 13$  ans, et ces substances ne sont pas homologuées pour cette indication dans ce groupe d'âge<sup>(88)</sup>. L'oseltamivir prévenait dans 92 % des cas la maladie clinique confirmée en laboratoire dans un essai comparatif randomisé multicentrique de la prophylaxie chez les personnes âgées vivant dans des résidences; les résidents atteints d'une néphropathie importante, d'un trouble hépatique, d'insuffisance cardiaque, du cancer, d'une infection à VIH et ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie ont toutefois été exclus<sup>(82)</sup>. On n'a pas établi dans quelle mesure l'oseltamivir prévient la grippe chez les personnes immunodéprimées. Ce médicament s'est avéré efficace comme moyen prophylactique jumelé à la vaccination et à des mesures de lutte contre l'infection pour circonscrire des épidémies de grippe dans des maisons de santé et des établissements de soins de longue durée<sup>(83,84)</sup>. Dans un essai comparatif randomisé, l'oseltamivir a protégé efficacement les contacts familiaux en santé de cas index de grippe qui n'étaient pas traités<sup>(89)</sup>. Les ménages où l'on retrouve des femmes enceintes ou allaitantes ou des personnes atteintes du cancer, immunodéprimées, infectées par le VIH, souffrant d'une maladie chronique du foie ou du rein ont été exclus de cette étude.

On n'a pas encore observé l'émergence d'un virus résistant à l'oseltamivir durant ou après le traitement prophylactique par cet antiviral<sup>(87)</sup>. De 0,33 % à 18 % des isolats grippaux se sont cependant révélés être résistants à l'oseltamivir durant le suivi d'enfants et d'adultes participant à des études de traitement<sup>(90-92)</sup>.

Comme les agents antiviraux pris à titre prophylactique peuvent prévenir la maladie, mais non l'infection infraclinique, certaines des personnes ainsi traitées peuvent malgré tout produire des anticorps qui les protégeront lors d'une exposition ultérieure à des virus apparentés sur le plan antigénique. Toutefois, comme nous l'avons déjà indiqué, la prophylaxie antivirale ne devrait pas remplacer la vaccination annuelle contre la grippe.

**L'amantadine et l'oseltamivir ne sont pas des agents prophylactiques efficaces contre d'autres infections respiratoires que la grippe. Il est donc indispensable que les décisions concernant leur usage à des fins prophylactiques se fondent sur des données épidémiologiques, cli-**

and laboratory data regarding the etiology of prevalent infection(s).

NACI recommends using influenza antivirals (amantadine or oseltamivir) prophylactically in the following situations:

- **For the control of influenza outbreaks among high-risk residents of institutions.** Consultation with laboratories and the local medical health officer is important to determine whether the circulating strain is type A or B. Amantadine is not effective as prophylaxis against influenza B. Amantadine or oseltamivir should be given to all residents who are not already ill with influenza, whether previously vaccinated or not, and to unvaccinated staff (see “**Precautions**” section). Prophylaxis should also be considered for HCWs, regardless of vaccination status, during outbreaks caused by influenza A strains that are not well matched by the vaccine. Prophylaxis should be given until the outbreak is declared over. This date may be defined as a minimum of 8 days after the onset of the last case, based on an average 4-day period of infectiousness for the last case plus an average 4-day incubation period for those potentially exposed.
- **For prophylaxis in non-institutionalized people at high risk during an outbreak when vaccine is unavailable, contraindicated, or unlikely to be effective due to a poor match between the vaccine and the circulating viral strain<sup>(93)</sup>.** In this case, prophylactic antiviral medication may be taken each day for the duration of influenza activity in the community. Deciding what constitutes a “poor match” between vaccine and circulating viral strains should be based on any existing data on vaccine protectiveness during that influenza season, if available, and in consultation with the local medical health officer. Unfortunately, data on vaccine protectiveness are often unavailable until the season is over. NACI encourages the development of methods for the early assessment of vaccine efficacy in years when the appearance of new circulating strains may result in reduced vaccine efficacy.

Antiviral prophylaxis may also be given to individuals who are high risk during an outbreak and who have been previously vaccinated but who are expected to have an impaired immune response to the vaccine. This includes persons with advanced HIV disease and the frail elderly.

- **As an adjunct to late vaccination of people at high risk.** Antiviral prophylaxis may be continued for 2 weeks after appropriate vaccination is completed. For those who require two doses of vaccine (e.g. previously unvaccinated children), antiviral prophylaxis should be continued for 2 weeks after the second dose. Antiviral prophylaxis does not interfere with the antibody response to the vaccine.
- **For unvaccinated people who provide care for people at high risk during an outbreak.** It is reasonable to allow these individuals to work with high-risk patients as soon as they start antiviral prophylaxis. Unless there is a contraindication, they should also be immediately vaccinated against influenza. Antiviral prophylaxis should be continued until 2 weeks

niques et biologiques adéquates concernant l'étiologie des infections existantes.

Le CCNI recommande d'utiliser la prophylaxie antivirale contre la grippe (amantadine ou oseltamivir) dans les situations suivantes :

- **Comme moyen de circonscrire les éclosions de grippe dans un établissement où des sujets à risque élevé sont exposés.** Il importe de consulter des laboratoires et le médecin hygiéniste local afin de déterminer si la souche en circulation est bien de type A ou B. L'amantadine n'est pas un agent prophylactique efficace contre la grippe B. L'amantadine ou l'oseltamivir devrait être administré à tous les résidents qui ne sont pas déjà malades, qu'ils aient été immunisés ou non, ainsi qu'aux membres du personnel non vaccinés (voir la section « **Précautions** »). Il faut aussi envisager une prophylaxie pour les TS, peu importe leur état vaccinal, durant les éclosions causées par des souches de type A qui ne sont pas bien appariées aux souches vaccinales. Le traitement prophylactique devrait être administré jusqu'à ce que l'éclosion soit jugée terminée. On peut définir cette date de la façon suivante : au moins 8 jours après l'apparition des symptômes chez le dernier cas, compte tenu du fait que la période de contagiosité est en moyenne de 4 jours pour le dernier cas à laquelle on ajoute une période d'incubation de 4 jours en moyenne pour les personnes potentiellement exposées.
- **Comme agent prophylactique chez les personnes ne vivant pas en établissement qui sont à risque élevé pendant une éclosion lorsque la vaccination est impossible, contre-indiquée ou risque de ne pas être efficace à cause d'un mauvais appariement entre le vaccin et la souche virale en circulation<sup>(93)</sup>.** Dans ce cas, des médicaments antiviraux peuvent être pris chaque jour à des fins prophylactiques pendant toute la durée de l'activité grippale dans la collectivité. La détermination de ce qui constitue un « mauvais appariement » entre le vaccin et les souches virales en circulation devrait se fonder sur les données existantes, le cas échéant, concernant l'effet protecteur du vaccin durant cette saison grippale et les conseils obtenus du médecin hygiéniste local. Malheureusement, on n'a pas souvent accès à des données sur l'effet protecteur du vaccin tant que la saison n'est pas terminée. Le CCNI encourage l'élaboration de méthodes d'évaluation précoce de l'efficacité du vaccin durant les années où l'apparition de nouvelles souches peut contribuer à réduire l'efficacité du vaccin.

Une prophylaxie antivirale peut également être administrée aux personnes qui courent un grand risque durant une éclosion et qui ont déjà été vaccinées mais qui sont susceptibles de présenter une faible réponse immunitaire au vaccin. Il s'agit notamment des personnes atteintes d'une infection à VIH avancée et les personnes âgées de constitution frêle.

- **Comme traitement d'appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.** Une fois la vaccination terminée, la prophylaxie antivirale peut se poursuivre pendant encore deux semaines. Les personnes qui doivent recevoir deux doses du vaccin (p. ex., les enfants qui n'ont jamais été vaccinés) doivent continuer de prendre les antiviraux pendant deux semaines après la seconde dose. La prophylaxie antivirale n'inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.
- **Comme agent administré aux personnes non vaccinées qui s'occupent de sujets à risque élevé pendant une éclosion.** Il est raisonnable de permettre à ces personnes de travailler avec des patients à risque élevé dès qu'elles commencent un traitement prophylactique aux antiviraux. À moins de contre-indications, ces personnes doivent aussi être immédiatement vaccinées contre la grippe. La prophylaxie antivirale

after the care provider has been vaccinated. These workers must be alert to the symptoms and signs of influenza, particularly within the first 48 hours after starting antiviral prophylaxis, and should be excluded from the patient care environment if these develop.

- **Antiviral postexposure prophylaxis may be used for non-vaccinated household contacts of index influenza cases.** The secondary attack rate among family members of a household that has a laboratory-confirmed index case varies from 13% to 25%, according to family composition, virus strain, and exposure outside the household, among other variables<sup>(89,94,95)</sup>. Prophylaxis of household contacts for 10 days with amantadine (without amantadine treatment of the index case to avoid emergence of drug-resistant virus) reduced confirmed influenza A illness by 74%<sup>(77)</sup>. A precise time period after onset of illness in the index case during which amantadine should be initiated to be effective has not been defined in clinical studies. Seven days of oseltamivir was 89% effective in preventing laboratory-confirmed influenza A or B among household contacts age  $\geq 12$  years when initiated within 48 hours of symptom onset in the index case<sup>(89)</sup>. However, households that contain pregnant or breastfeeding women and individuals with cancer, immunosuppression, HIV or chronic hepatic or renal disease were excluded from this study.

The diagnosis of influenza in the index case should be based on laboratory confirmation (e.g. using a rapid diagnostic test) or clinical parameters that have high positive predictive value in the setting of prevalent infection in the community. Studies suggest that when influenza is circulating in a community, patients with an influenza-like illness who exhibit cough and fever within 48 hours of symptom onset are likely to have influenza<sup>(96,97)</sup>. The presence of sore throat suggests a diagnosis other than influenza.

**Despite the availability of antiviral agents for postexposure prophylaxis within households, the use of influenza vaccine for pre-exposure prophylaxis at season onset remains the recommended protective strategy of choice.** Influenza vaccine provides protection against illness that may result from exposure within the family and community over a more prolonged period of time.

- **For prophylaxis of individuals who will be exposed to avian influenza.** Consultation with the local medical office of health is required. When choosing an antiviral agent, make use of any available data on the susceptibility of the avian virus strain to antiviral agents. For example, the current H5N1 avian influenza strain in Asia is resistant to amantadine but susceptible to neuraminidase inhibitors in vitro. However, presently the efficacy of these drugs in preventing avian influenza has not been established. There is limited knowledge regarding the prophylactic use of neuraminidase inhibitors for periods longer than 6 weeks.

Note that these recommendations encompass off-label (outside of licensed indications) use of oseltamivir.

When prophylaxis is indicated, deciding which antiviral agent to use should consider the type of influenza strain circulating and

devrait se poursuivre pendant 2 semaines après la vaccination. Ces travailleurs doivent être à l'affût des symptômes et des signes de la grippe, en particulier durant les 48 heures qui suivent le début de la prophylaxie antivirale. Ils doivent cesser de s'occuper des patients si de tels symptômes ou signes apparaissent.

- **Comme prophylaxie antivirale post-exposition chez les contacts familiaux de cas index de grippe.** Le taux d'attaque secondaire chez les membres de la famille d'un cas index confirmé en laboratoire varie de 13 % à 25 %, selon la composition de la famille, la souche du virus et l'exposition à l'extérieur de la famille, etc.<sup>(89,94-95)</sup>. Le traitement prophylactique à l'amantadine des contacts familiaux pendant 10 jours (sans traitement à l'amantadine du cas index afin d'éviter l'émergence d'un virus pharmacorésistant) a réduit de 74 % le nombre de cas confirmés de grippe de type A<sup>(77)</sup>. Dans les études cliniques, on n'a pas défini à quel moment après l'apparition de la maladie chez le cas index le traitement à l'amantadine devrait être mis en route pour être efficace. Un traitement de 7 jours à l'oseltamivir a réussi dans 89 % des cas à prévenir la survenue de la grippe A ou B confirmée en laboratoire chez les contacts familiaux de  $\geq 12$  ans lorsqu'il était amorcé dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes chez le cas index<sup>(89)</sup>. Les ménages qui comptaient des femmes enceintes ou allaitantes et des personnes atteintes d'un cancer, immunodéprimées, infectées par le VIH ou souffrant d'une maladie chronique du foie ou du rein étaient cependant exclus de cette étude.

Le diagnostic de grippe chez le cas index devrait être confirmé en laboratoire (p. ex., à l'aide d'un test rapide de diagnostic) ou être fondé sur des paramètres cliniques qui ont une forte valeur prédictive positive quant à la prévalence de l'infection dans la collectivité. Des études semblent indiquer que lorsque le virus grippal circule dans une collectivité, les patients souffrant d'un syndrome grippal qui commencent à tousser et à avoir de la fièvre dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes risquent d'être atteints de la grippe<sup>(96,97)</sup>. Le mal de gorge évoque un autre diagnostic que la grippe.

**Malgré l'accès à des agents antiviraux pour une prophylaxie post-exposition à l'intérieur des ménages, l'administration prophylactique du vaccin antigrippal avant l'exposition au début de la saison demeure la stratégie de protection recommandée.**

Le vaccin antigrippal confère une protection plus durable contre la maladie pouvant résulter d'une exposition à l'intérieur de la famille et de la collectivité.

- **Comme agent prophylactique chez les personnes qui ont été exposées à la grippe aviaire.** Il faut consulter le médecin hygiéniste local. On choisira l'agent antiviral à la lumière des données disponibles concernant la sensibilité de la souche du virus aviaire aux agents antiviraux. Par exemple, la souche H5N1 de la grippe aviaire en Asie est résistante à l'amantadine mais sensible aux inhibiteurs de la neuraminidase in vitro. Pour le moment, l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase comme moyen de prévenir la grippe aviaire n'a pas cependant été établie. On sait peu de choses concernant l'usage prophylactique des inhibiteurs de la neuraminidase pendant plus de 6 semaines.

Il convient de noter que ces recommandations englobent l'usage de l'oseltamivir pour des indications qui ne figurent pas sur l'étiquette (indications non homologuées).

Lorsqu'un traitement prophylactique est indiqué, il faut tenir compte lorsqu'on choisit un agent antiviral du type de souche en circulation et de

the efficacy, potential toxicity, cost, and ability to administer the agent within a particular population.

Factors such as local epidemiology, potential side effects, concern regarding emergence of viral resistance, adherence to medication regimens, and cost may be considered when determining the duration of antiviral prophylaxis.

### Dosage and Potential Side Effects of Amantadine

Table 3 presents the amantadine dosage recommendations for prophylaxis of influenza A infection, but read the package insert for complete information. Any adjustments for renal function should be made in addition to adjustments for age. Pay particular attention to dosages in those age > 65 years, among whom some degree of renal impairment is common. Dosages may be adjusted according to calculated or laboratory-confirmed creatinine clearance. In care facilities for the elderly, serum creatinine levels measured up to 12 months previously can be safely used to estimate creatinine clearance<sup>(98,99)</sup>. Note that, although Table 3 presents the recommended dosage schedule for amantadine prophylaxis, a few studies suggest that a prophylactic dose of 100 mg daily may be as effective as the recommended dose of 200 mg daily in those age 10 to 64 years and in children weighing > 20 kg who have normal renal function<sup>(74)</sup>.

Although the use of this dosing schedule, when properly adhered to, has been effective in controlling institutional influenza A outbreaks, the intermittent dosages may be confusing. Table 4 shows an alternative — once daily dosage regimen for persons age > 65 years — based on renal function<sup>(99)</sup>. This new dosage regimen is based on pharmacokinetic modelling, suggesting that it should be as effective and safe as the standard regimen presented in Table 3. HCWs and influenza program planners will need to assess the advantages and disadvantages of the two different schedules when selecting a regimen for their patients.

Amantadine was given for 10 days in studies of postexposure prophylaxis among household contacts of index cases with influenza<sup>(77)</sup>. Amantadine has been given for up to 16 weeks in pre-exposure prophylaxis studies<sup>(74,75)</sup>.

In otherwise healthy young adults who were given amantadine prophylactically, 5% to 10% report difficulty concentrating, insomnia, light-headedness, and irritability. These side effects are usually mild and cease shortly after the prophylaxis is stopped; however, they can occur more frequently in the older population unless a reduced dosage is used.

Serious side effects (e.g. marked behavioural changes, delirium, hallucinations, agitation, seizures) have been associated with high plasma drug concentrations. These have been observed most often among persons who have renal insufficiency, seizure disorders, or certain psychiatric disorders, and among elderly persons who have been taking amantadine as prophylaxis at a dose of 200 mg/day. Lowering the dosage among these persons is effective in reducing the severity of such side effects.

l'efficacité, de la toxicité potentielle, du coût et de la capacité d'administrer l'agent à une population donnée.

Certains facteurs comme l'épidémiologie locale, les effets secondaires potentiels, les craintes concernant l'émergence d'une résistance aux antiviraux, l'observance des traitements médicamenteux et le coût peuvent être pris en considération au moment de décider de la durée de la prophylaxie antivirale.

### Posologie et effets secondaires possibles de l'amantadine

Le tableau 3 présente la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe de type A par l'amantadine, mais pour en savoir davantage, il convient de consulter la notice qui accompagne le médicament. Tout ajustement visant à tenir compte de la fonction rénale doit être fait en plus des ajustements pour l'âge. Il faut porter une attention particulière aux posologies prescrites aux personnes âgées de > 65 ans, qui présentent souvent une certaine insuffisance rénale. La posologie peut être ajustée en fonction du taux de clairance de la créatinine calculé ou confirmé en laboratoire. Dans les établissements de soins pour personnes âgées, les taux de créatinine sérique mesurés jusqu'à 12 mois avant peuvent être utilisés en toute sécurité pour estimer la clairance de la créatinine<sup>(98,99)</sup>. Il est à noter que malgré les recommandations posologiques du tableau 3 relatives à la prophylaxie à l'amantadine, quelques études donnent à penser qu'une dose prophylactique de 100 mg par jour peut être aussi efficace que la dose recommandée de 200 mg par jour chez les personnes âgées de 10 à 64 ans et chez les enfants pesant > 20 kg dont la fonction rénale est normale<sup>(74)</sup>.

Bien que le recours à cette posologie, lorsque celle-ci est bien observée, ait réussi à juguler les éclosions de grippe de type A dans les établissements, la prise intermittente du médicament peut porter à confusion. Le tableau 4 présente une posologie de remplacement à dose quotidienne unique basée sur la fonction rénale qui a été proposée pour les personnes de > 65 ans<sup>(99)</sup>. Cette nouvelle posologie repose sur une modélisation pharmacocinétique semblant indiquer qu'elle serait aussi efficace et sûre que la posologie habituelle présentée au tableau 3. Les TS et les planificateurs des programmes de lutte contre la grippe devront évaluer les avantages et les inconvénients des deux schémas posologiques lors du choix d'un régime thérapeutique pour leurs patients.

Dans des études de la prophylaxie post-exposition chez les contacts familiaux de cas index de grippe, l'amantadine a été administrée pendant 10 jours<sup>(77)</sup>. La durée d'administration a atteint 16 semaines dans des études sur la prophylaxie pré-exposition<sup>(74,75)</sup>.

Lorsque l'amantadine était administrée à des fins prophylactiques à de jeunes adultes en bonne santé, on signalait les symptômes suivants dans 5 % à 10 % des cas : troubles de la concentration, insomnie, vertiges et irritabilité. Ces effets secondaires sont généralement bénins et cessent peu de temps après l'arrêt de la médication; cependant, ils peuvent être plus fréquents chez les personnes âgées, à moins que des doses réduites ne soient administrées.

Des effets secondaires graves (p. ex., changements marqués du comportement, délire, hallucinations, agitation et convulsions) ont été associés à des concentrations plasmatiques élevées du médicament. Ces effets ont été observés le plus souvent chez des sujets qui souffrent d'insuffisance rénale, de troubles convulsifs ou de certains troubles psychiatriques ainsi que chez les personnes âgées qui ont reçu un traitement prophylactique à l'amantadine, à raison de 200 mg/jour. On peut atténuer la gravité de ces effets secondaires en réduisant la dose administrée.

**Table 3. Recommended amantadine hydrochloride prophylactic dosage by age and renal status**

**Tableau 3. Posologie recommandée pour la prophylaxie au chlorhydrate d'amantadine selon l'âge et la fonction rénale**

Age	Âge	Dose		Dosage	
<b>No renal impairment</b>					
<b>Aucune insuffisance rénale connue</b>					
1-9 years <sup>a</sup>	1 à 9 ans <sup>a</sup>	5 mg/kg once daily, or divided, twice daily, total daily dose not to exceed 150 mg		5 mg/kg jour en 1 ou 2 prises, jusqu'à concurrence de 150 mg par jour	
10-64 years	10 à 64 ans	200 mg once daily, or divided twice daily <sup>b,c</sup>		200 mg/jour en 1 ou 2 prises <sup>b,c</sup>	
≥ 65 years	≥ 65 ans	100 mg once daily <sup>d</sup>		100 mg/jour <sup>d</sup>	
<b>Renal impairment</b>					
<b>Insuffisance rénale</b>					
Creatinine clearance (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosage for those age 10 to 64 years	Dosage for those age ≥ 65 years	Posologie pour les 10 à 64 ans	Posologie pour les ≥ 65 ans
≥ 80 mL/min	≥ 80 mL/min	100 mg twice daily	100 mg once daily	100 mg 2 fois par jour	100 mg 1 fois/jour
60-79 mL/min	60 à 79 mL/min	Alternating daily doses of 200 mg and 100 mg	Alternating daily doses of 100 mg and 50 mg	Alternance de doses quotidiennes de 200 mg et de 100 mg	Alternance de doses quotidiennes de 100 mg et de 50 mg
40-59 mL/min	40 à 59 mL/min	100 mg once daily	100 mg every 2 days	100 mg 1 fois/jour	100 mg tous les 2 jours
30-39 mL/min	30 à 39 mL/min	200 mg twice weekly	100 mg twice weekly	200 mg 2 fois/semaine	100 mg 2 fois/semaine
20-29 mL/min	20 à 29 mL/min	100 mg three times/week	50 mg three times/week	100 mg 3 fois/semaine	50 mg 3 fois/semaine
10-19 mL/min	10 à 19 mL/min	Alternating weekly doses of 200 mg and 100 mg	Alternating weekly doses of 100 mg and 50 mg	Alternance de doses hebdomadaires de 200 mg et de 100 mg	Alternance de doses hebdomadaires de 100 mg et de 50 mg

<sup>a</sup> Use in children age < 1 year has not been evaluated adequately.

<sup>b</sup> Reduction of dosage to 100 mg/day is recommended for people with a seizure disorder, because they may be at risk for more frequent seizures when the dosage is 200 mg/day.

<sup>c</sup> For children who are age > 10 years, but who weigh < 40 kg, a dosage of 5 mg/kg/day is advised regardless of age.

<sup>d</sup> The reduced dosage is recommended to minimize the risk of toxic effects, because renal function generally declines with age, and side effects have been reported more frequently in the elderly.

**Calculation of estimated creatinine clearance:**

$$\text{Male: CrCl mL/min} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)}}{\text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/L} \times 0,81)}$$

$$\text{Female: CrCl mL/min} = 0,85 \times \text{CrCl (male)}$$

<sup>a</sup> L'utilisation chez des enfants de < 1 an n'a pas été étudiée de façon satisfaisante.

<sup>b</sup> On recommande de réduire la dose à 100 mg/jour pour les personnes sujettes aux convulsions, parce qu'une dose quotidienne de 200 mg risquerait d'accroître la fréquence des convulsions.

<sup>c</sup> Dans le cas des enfants qui ont > 10 ans mais pèsent < 40 kg, il est recommandé d'administrer 5 mg/kg/jour, indépendamment de l'âge.

<sup>d</sup> Cette posologie est recommandée pour réduire au minimum le risque de toxicité, la fonction rénale diminuant généralement avec l'âge et des effets secondaires ayant été signalés plus souvent chez les personnes âgées.

**Calcul de la clairance estimative de la créatinine :**

$$\text{Homme: CrCl mL/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L} \times 0,81)}$$

$$\text{Femme: CrCl mL/min} = 0,85 \times \text{CrCl (homme)}$$

Amantadine is eliminated from plasma wholly by renal tubular secretion and glomerular filtration; it is not metabolized by the liver. For this reason, for those with reduced renal function, particularly the elderly, toxic levels can occur if the dosage is not reduced. **Tables 3 and 4 provide the recommended prophylactic dosages by age and renal function.** In patients with dialysis-dependent renal failure, the half-life of amantadine is 200 ± 36 hours<sup>(100)</sup>. For patients with a creatinine clearance < 10 ml/min who are not on dialysis, an amantadine dose of 100 mg orally every 3 weeks is recommended [F. Aoki, personal communication, September 14, 2004]<sup>(101)</sup>.

L'amantadine n'est pas métabolisée par le foie, mais est éliminée complètement du plasma par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. Par conséquent, les sujets souffrant d'insuffisance rénale, particulièrement les personnes âgées, peuvent présenter des concentrations toxiques si les doses ne sont pas réduites. **La posologie recommandée pour la prophylaxie selon l'âge du sujet et la fonction rénale est indiquée aux tableaux 3 et 4.** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui sont en dialyse, la demi-vie de l'amantadine est de 200 ± 36 heures<sup>(100)</sup>. Dans le cas des patients non dialysés dont la clairance créatinique est de < 10 mL/min, une dose orale d'amantadine de 100 mg toutes les 3 semaines est recommandée [F. Aoki, communication personnelle, 14 septembre 2004]<sup>(101)</sup>.

**Table 4. Proposed once daily dosing schedule for amantadine solution (10 mg/mL) in persons age > 65 years\*****Tableau 4. Prise quotidienne proposée d'une dose unique d'amantadine en solution (10 mg/mL) chez les personnes de > 65 ans\***

Creatinine clearance	Clairance de la créatinine	Initial dose (day 1)	Dose initiale (jour 1)	Subsequent doses (starting day 2)	Doses ultérieures (à compter du jour 2)
80 mL/min or greater	80 mL/min ou plus	100 mg	100 mg	100 mg/day (10 mL)	100 mg/jour (10 mL)
60-79 mL/min	60 à 79 mL/min	100 mg	100 mg	75 mg/day (7.5 mL)	75 mg/jour (7,5 mL)
40-59 mL/min	40 à 59 mL/min	100 mg	100 mg	50 mg/day (5 mL)	50 mg/jour (5 mL)
20-39 mL/min	20 à 39 mL/min	100 mg	100 mg	25 mg/day (2.5 mL)	25 mg/jour (2,5 mL)
10-19 mL/min	10 à 19 mL/min	100 mg	100 mg	‡	‡

\* Table reproduced with permission of McGeer et al<sup>(99)</sup> and the Canadian Journal of Infectious Diseases. Daily dosing increments set at 2.5 mL to permit the use of medicine cups marked at 2.5 mL.

‡ No daily dose; if outbreak continues, repeat 100 mg dose every 7 days during the outbreak

\* Le tableau est reproduit avec la permission de McGeer et coll.<sup>(99)</sup> et du *Journal canadien des maladies infectieuses*. Les doses quotidiennes augmentent par paliers de 2,5 mL de manière à permettre l'emploi de godets pour médicaments sur lesquels la mesure 2,5 mL est indiquée.

‡ Aucune dose quotidienne; si l'écllosion se poursuit, répéter la dose de 100 mg tous les sept jours pendant toute la durée de l'écllosion.

Note, the calculated creatinine clearance is reasonably accurate for those with a creatinine clearance > 40 mL/min and for those with a stable serum creatinine and muscle mass. The calculation, however, becomes less accurate when these conditions are not met. Specifically, elderly persons with renal impairment and low muscle mass may have a serum creatinine in the normal range and an estimated creatinine clearance that is higher than the true value. Physicians who prescribe amantadine must be familiar with the limitations of formulas to estimate creatinine clearance and make clinical decisions on dosage adjustments based on these considerations.

To avoid the risk of increased frequency of seizures, reduce amantadine dosage in individuals who suffer from seizure disorder, and observe closely.

Drug interactions have been noted during concurrent administration of amantadine with triamterene and hydrochlorothiazide, trimethoprim-sulphamethoxazole, quinine, and quinidine. The patient's age, weight, renal function, comorbid conditions, and current medications, as well as the indications for amantadine use, should all be considered prior to initiating this medication. Individuals who are given amantadine should be carefully monitored for side effects.

#### Dosage and potential side effects of oseltamivir

Oseltamivir is available in 75 mg capsules, as well as a powder that can be reconstituted into an oral suspension at 12 mg/mL. The recommended oral dose of oseltamivir for prevention of influenza in persons age ≥ 13 years is 75 mg once daily. For postexposure prophylaxis, oseltamivir should begin within 48 hours of exposure. The duration of household postexposure prophylaxis used in a randomized controlled trial was 7 days<sup>(89)</sup>. Consideration may be given to extending the duration of prophylaxis to up to 14 days if the index influenza case is a child or an elderly individual, because these persons may continue to shed virus for up to 14 days after onset of their illness.

No dose adjustment is necessary with a creatinine clearance above 30 mL/min. A recent serum creatinine or creatinine clearance result based on a 24-hour urine collection is not required before starting oseltamivir prophylaxis, unless there is reason to

Il convient de préciser que le calcul de la clairance de la créatinine est assez exact dans le cas de ceux dont le taux est de > 40 mL/min et de ceux dont la créatininémie et la masse musculaire sont stables. Cependant, le calcul est moins exact chez les patients qui ne satisfont pas à ces conditions. En particulier, les personnes âgées qui présentent une insuffisance rénale et une faible masse musculaire peuvent avoir une créatininémie qui se trouve dans la plage des valeurs normales et une clairance estimative de la créatinine qui est supérieure à la valeur réelle. Les médecins qui prescrivent de l'amantadine doivent être conscients des limites des formules utilisées pour estimer la clairance de la créatinine et doivent tenir compte de ces considérations au moment de prendre des décisions cliniques concernant l'ajustement de la posologie.

Pour éviter de faire grimper le risque de convulsions, il faut réduire la posologie chez les sujets atteints d'un trouble convulsif et observer de près ces patients.

Des interactions médicamenteuses ont été observées lors de l'administration concomitante d'amantadine et de triamterène et d'hydrochlorothiazide, de triméthoprime-sulfaméthoxazole, de quinine et de quinidine. Il faut tenir compte de l'âge, du poids, de la fonction rénale, de la présence d'autres états morbides concomitants et de la prise simultanée d'autres médicaments ainsi que des indications de l'amantadine avant de mettre en route ce traitement. De plus, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler les effets secondaires.

#### Posologie et effets secondaires possibles de l'oseltamivir

L'oseltamivir est vendu en capsules de 75 mg de même que sous forme de poudre pour suspension buvable qui peut être reconstituée à 12 mg/mL. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les personnes de ≥ 13 ans est de 75 mg une fois par jour. Pour une prophylaxie post-exposition, on devrait amorcer le traitement à l'oseltamivir dans les 48 heures suivant l'exposition. La durée de la prophylaxie post-exposition chez les membres du ménage dans un essai comparatif randomisé était de 7 jours<sup>(89)</sup>. On peut envisager de porter la durée de la prophylaxie à 14 jours si le cas index de grippe est un enfant ou une personne âgée, car ces personnes peuvent continuer d'excréter le virus pendant une période pouvant atteindre 14 jours après le début de leur maladie.

Aucun rajustement de la dose n'est nécessaire si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min. Il n'est pas nécessaire de disposer d'une mesure récente de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine dans un prélèvement d'urine de 24 heures avant de démarrer la prophylaxie à l'osel-

suspect significant renal impairment. For those with a creatinine clearance of 10 to 30 mL/min, reduce the dosage of oseltamivir to 75 mg every other day, or 30 mg of suspension every day orally. No dosing recommendation is available for patients with a creatinine clearance < 10 mL/min and for those undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis.

Oseltamivir is converted to oseltamivir carboxylate by esterases located predominantly in the liver. The safety and efficacy of oseltamivir in those with hepatic impairment has not been established.

Oseltamivir should be used during pregnancy and lactation only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus or nursing infant. Insufficient data are available regarding possible toxic effects on the fetus. It is unknown whether oseltamivir or its active metabolite are excreted in human milk.

Oseltamivir should not be given to children age < 1 year. Oseltamivir is licensed by Health Canada for prophylactic use only for children age ≥ 13 years.

Oseltamivir is contraindicated in persons with known hypersensitivity to any components of the product.

Co-administration of probenecid results in a two-fold increase in exposure to oseltamivir carboxylate, the active metabolite of oseltamivir, as a result of increased active amniotic tubular secretion in the kidney.

The most common adverse events reported in oseltamivir prevention studies using doses of 75 mg once daily are headache, fatigue, nausea, cough, diarrhea, vomiting, abdominal pain, insomnia, and vertigo. However, the difference in incidence between oseltamivir and placebo was ≥ 1% only for headache, nausea, vomiting, and abdominal pain<sup>(90)</sup>.

### Acknowledgements

NACI gratefully acknowledges the assistance of Samina Aziz, Karen Ellison, Theresa Tam, and Jill Sciberras in the preparation of this manuscript.

### References

1. Palache AM, de Bruijn IA, Nauta J. *Influenza Immunisation. I: Influenza vaccination policies and new vaccine developments. II: Fifteen years' experience with a subunit influenza vaccine.* J Clin Research 1999;2:111-39.
2. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et al. *Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks.* J Infect Dis 2001;184:188-91.
3. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et al. *Effect of influenza on hospitalization of outpatient visits, and courses of antibiotics in children.* N Engl J Med 2000;342:225-31.
4. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P et al. *Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children.* N Engl J Med 2000;34:232-39.
5. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR et al. *Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study.* J Infect Dis 2002;185:147-52.

tamivir, à moins qu'on ait des raisons de soupçonner une insuffisance rénale importante. Lorsque la clairance de la créatinine est de 10 à 30 mL/min, la dose de l'oseltamivir devrait être réduite à 75 mg tous les 2 jours ou à 30 mg de suspension orale tous les jours. Aucune recommandation posologique n'a été formulée pour les patients dont la clairance de la créatinine est de < 10 mL/min et ceux soumis à une hémodialyse et à une dialyse péritonéale.

L'oseltamivir est transformé en carboxylate d'oseltamivir par des estérases situées surtout dans le foie. L'innocuité et l'efficacité de l'oseltamivir chez les insuffisants hépatiques n'ont pas été établies.

L'oseltamivir ne devrait être utilisé durant la grossesse et l'allaitement que si les avantages potentiels justifient le risque possible pour le fœtus ou le nourrisson. On ne dispose pas actuellement de données suffisantes concernant les effets toxiques possibles sur le fœtus. On ignore de plus si l'oseltamivir ou son métabolite actif sont excrétés dans le lait humain.

L'oseltamivir ne devrait pas être administré aux enfants de < 1 an. Il est homologué par Santé Canada pour un usage prophylactique seulement chez les enfants de ≥ 13 ans.

L'oseltamivir est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles à un des composants du produit.

L'administration concomitante de probénécide multiplie par deux l'exposition au carboxylate d'oseltamivir, le métabolite actif de l'oseltamivir, par suite de l'augmentation de la sécrétion tubulaire anionique active dans le foie.

Les effets secondaires les plus souvent signalés dans les études sur le traitement préventif à l'oseltamivir utilisant des doses quotidiennes de 75 mg sont les maux de tête, la fatigue, les nausées, la toux, la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales, l'insomnie et le vertige. La différence entre l'oseltamivir et un placebo n'était cependant que de ≥ 1 % pour l'incidence des maux de tête, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales<sup>(90)</sup>.

### Remerciements

Le CCNI tient à remercier Samina Aziz, Karen Ellison, Theresa Tam, et Jill Sciberras pour leur aide dans la préparation du présent manuscrit.

### Références

1. Palache AM, de Bruijn IA, Nauta J. *Influenza Immunisation. I: Influenza vaccination policies and new vaccine developments. II: Fifteen years' experience with a subunit influenza vaccine.* J Clin Research 1999;2:111-39.
2. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et coll. *Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks.* J Infect Dis 2001;184:188-91.
3. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et coll. *Effect of influenza on hospitalization of outpatient visits, and courses of antibiotics in children.* N Engl J Med 2000;342:225-31.
4. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P et coll. *Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children.* N Engl J Med 2000;34:232-39.
5. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR et coll. *Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study.* J Infect Dis 2002;185:147-52.



- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>6. Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK et al. <i>Epidemiology of respiratory infections in young children. Insights from the new vaccine surveillance network</i>. <i>Ped Infect Dis J</i> 2004;23(11):S188-S192.</p> <p>7. Barker WH, Mullooly JP. <i>Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population</i>. <i>Am J Epidemiol</i> 1980;112:798-811.</p> <p>8. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB et al. <i>Impact of influenza epidemics on hospitalization</i>. <i>J Infect Dis</i> 2000;181:831-37.</p> <p>9. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JI et al. <i>Efficacy of inactivated influenza vaccine in preventing otitis media (AOM) in children (abstract 752759)</i>. Presented at the Pediatric Academic Societies' Meeting, Baltimore, MD, 2002.</p> <p>10. Jefferson T, Smith S, Demicheli V et al. <i>Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review</i>. <i>Lancet</i> 2005;365:773-80.</p> <p>11. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) and the National Advisory Committee on Immunization (NACI). <i>Statement on Travel, Influenza and Prevention</i>. <i>CCDR</i> 2005;31(ACS-2):1-7.</p> <p>12. Bridges CB, Lim W, Hu-Primett J et al. <i>Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998</i>. <i>J Infect Dis</i> 2002;185:1005-1010.</p> <p>13. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. <i>Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review)</i>. In: <i>The Cochrane Library</i>, Chichester: John Wiley and Sons Ltd; Issue 4, 2003.</p> <p>14. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF et al. <i>Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccine against influenza A infection, 1985-1990: the pediatric experience</i>. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2001;20:733-40.</p> <p>15. Centers for Disease Control and Prevention. <i>Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i>. <i>MMWR</i> 2004;53(RR06):1-40.</p> <p>16. Hurwitz ES, Habec M, Chang A et al. <i>Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness</i>. <i>J Infect Dis</i> 2000;182:1218-21.</p> <p>17. Hurwitz ES, Habec M, Chang A et al. <i>Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts</i>. <i>JAMA</i> 2000;284:1677-82.</p> <p>18. Gruber WC, Taber LH, Glezen WP et al. <i>Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children</i>. <i>Am J Dis Child</i> 1990;144(5):595-600.</p> <p>19. Langley JM, Faughnan ME. <i>Prevention of influenza in the general population</i>. <i>CMAJ</i> 2004;171(10):1213-22.</p> <p>20. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al. <i>The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza</i>. <i>N Engl J Med</i> 2001;344(12):889-96.</p> <p>21. Inouye S, Kramer MH. <i>Vaccinating Japanese schoolchildren against influenza</i>. [Letter]. <i>N Engl J Med</i> 2001;344:1946.</p> <p>22. Fukuda K, Thompson WW, Cox N. <i>Vaccinating Japanese schoolchildren against Influenza [Letter]</i>. <i>N Engl J Med</i> 2001;344:1946-47.</p> | <p>6. Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK et coll. <i>Epidemiology of respiratory infections in young children. Insights from the new vaccine surveillance network</i>. <i>Ped Infect Dis J</i> 2004;23(11):S188-S192.</p> <p>7. Barker WH, Mullooly JP. <i>Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population</i>. <i>Am J Epidemiol</i> 1980;112:798-811.</p> <p>8. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB et coll. <i>Impact of influenza epidemics on hospitalization</i>. <i>J Infect Dis</i> 2000;181:831-37.</p> <p>9. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JI et coll. <i>Efficacy of inactivated influenza vaccine in preventing otitis media (AOM) in children (abstract 752759)</i>. Presented at the Pediatric Academic Societies' Meeting, Baltimore, MD, 2002.</p> <p>10. Jefferson T, Smith S, Demicheli V et coll. <i>Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review</i>. <i>Lancet</i> 2005;365:773-80.</p> <p>11. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) et Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). <i>Déclaration sur les voyages, la grippe et la prévention</i>. <i>RMTC</i> 2005;31(DCC-2):1-7.</p> <p>12. Bridges CB, Lim W, Hu-Primett J et coll. <i>Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998</i>. <i>J Infect Dis</i> 2002;185:1005-1010.</p> <p>13. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. <i>Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review)</i>. In: <i>The Cochrane Library</i>, Chichester: John Wiley and Sons Ltd; Issue 4, 2003.</p> <p>14. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF et coll. <i>Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccine against influenza A infection, 1985-1990: the pediatric experience</i>. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2001;20:733-40.</p> <p>15. Centers for Disease Control and Prevention. <i>Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i>. <i>MMWR</i> 2004;53(RR06):1-40.</p> <p>16. Hurwitz ES, Habec M, Chang A et coll. <i>Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness</i>. <i>J Infect Dis</i> 2000;182:1218-21.</p> <p>17. Hurwitz ES, Habec M, Chang A et coll. <i>Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts</i>. <i>JAMA</i> 2000;284:1677-82.</p> <p>18. Gruber WC, Taber LH, Glezen WP et coll. <i>Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children</i>. <i>Am J Dis Child</i> 1990;144(5):595-600.</p> <p>19. Langley JM, Faughnan ME. <i>Prevention of influenza in the general population</i>. <i>CMAJ</i> 2004;171(10):1213-22.</p> <p>20. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et coll. <i>The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza</i>. <i>N Engl J Med</i> 2001;344(12):889-96.</p> <p>21. Inouye S, Kramer MH. <i>Vaccinating Japanese schoolchildren against influenza</i>. [Letter]. <i>N Engl J Med</i> 2001;344:1946.</p> <p>22. Fukuda K, Thompson WW, Cox N. <i>Vaccinating Japanese schoolchildren against Influenza [Letter]</i>. <i>N Engl J Med</i> 2001;344:1946-47.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

23. Yamazaki T, Suzuki T, Yamamoto K. *Vaccinating Japanese schoolchildren against influenza [Letter]*. N Engl J Med 2001;344:1947.
24. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T. *Effect of vaccination of a school-age population upon the course of an A2/Hong Kong influenza epidemic*. Bull Wld Hlth Org 1969;41:537-42.
25. Rudenko LG, Slepishkin AN, Monto AS. *Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia*. J Infect Dis 1993;168:881-87.
26. Elveback LR, Fox JP, Ackerman E et al. *An influenza simulation model for immunization studies*. Am J Epidemiol 1976; 103:152-65.
27. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME et al. *Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza*. Vaccine 2005;23:1284-93.
28. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D et al. *Prevention and early treatment of influenza in healthy adults*. Vaccine 2000;18:957-1030.
29. Jefferson T, Demicheli V. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment*. [Letter]. Ann Intern Med 2003;138:607.
30. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: Is it worthwhile?* CMAJ 2001;164(1):38-9.
31. Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. *Influenza vaccination for healthy young adults*. N Engl J Med 2001;345(21):1543-47.
32. Meltzer MI, Bridges CB. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment*. [Letter]. Ann Intern Med 2003;138(7):608.
33. Patriarca PA, Strikas RA. *Influenza vaccine for healthy adults*. N Engl J Med 1995;333(14):933-4.
34. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et al. *Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults*. 2000;284(13):1655-63.
35. Barnett E. *Influenza immunization for children*. N Engl J Med 1998;338(20):1459-61.
36. Poland G, Breese Hall C. *Influenza immunization of schoolchildren: can we interrupt community epidemics?* Pediatrics 1999;103(6):1280-81.
37. Villari P, Manzoli L, Boccia A. *Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis*. Vaccine 2004;22:3475-86.
38. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR et al. *Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy*. Int J Epidemiol 1973;2:229-35.
39. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women*. Am J Epidemiol 1998;148:1094-1102.
40. MacDonald NE, McNeil S, Allen VM et al. *Influenza vaccine programs and pregnancy: A need for more evidence*. J Obstet Gynecol Can 2004;26(11):961-63.
41. Aoki F, Yassi A, Cheang M et al. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers*. Can Med Assoc J 1993;149:1425-30.
42. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on thimerosal*. CCCR 2003;29(ACS-1):1-12.
23. Yamazaki T, Suzuki T, Yamamoto K. *Vaccinating Japanese schoolchildren against influenza [Letter]*. N Engl J Med 2001;344:1947.
24. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T. *Effect of vaccination of a school-age population upon the course of an A2/Hong Kong influenza epidemic*. Bull Wld Hlth Org 1969;41:537-42.
25. Rudenko LG, Slepishkin AN, Monto AS. *Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia*. J Infect Dis 1993;168:881-87.
26. Elveback LR, Fox JP, Ackerman E et coll. *An influenza simulation model for immunization studies*. Am J Epidemiol 1976;103:152-65.
27. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME et coll. *Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza*. Vaccine 2005;23:1284-93.
28. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D et coll. *Prevention and early treatment of influenza in healthy adults*. Vaccine 2000;18:957-1030.
29. Jefferson T, Demicheli V. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment*. [Letter]. Ann Intern Med 2003;138:607.
30. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: Is it worthwhile?* CMAJ 2001;164(1):38-9.
31. Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. *Influenza vaccination for healthy young adults*. N Engl J Med 2001;345(21):1543-47.
32. Meltzer MI, Bridges CB. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment*. [Letter]. Ann Intern Med 2003;138(7):608.
33. Patriarca PA, Strikas RA. *Influenza vaccine for healthy adults*. N Engl J Med 1995;333(14):933-4.
34. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et coll. *Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults*. 2000; 284(13):1655-63.
35. Barnett E. *Influenza immunization for children*. N Engl J Med 1998; 338(20):1459-61.
36. Poland G, Breese Hall C. *Influenza immunization of schoolchildren: can we interrupt community epidemics?* Pediatrics 1999;103(6):1280-81.
37. Villari P, Manzoli L, Boccia A. *Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis*. Vaccine 2004;22:3475-86.
38. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR et coll. *Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy*. Int J Epidemiol 1973;2:229-35.
39. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et coll. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women*. Am J Epidemiol 1998;148:1094-1102.
40. MacDonald NE, McNeil S, Allen VM et coll. *Influenza vaccine programs and pregnancy: A need for more evidence*. J Obstet Gynecol Can 2004;26(11):961-63.
41. Aoki F, Yassi A, Cheang M et coll. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers*. Can Med Assoc J 1993;149:1425-30.
42. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur le thimérosal*. RMTCC 2003;29(DCC-1):1-12.

43. Andrews N, Miller E, Grant A et al. *Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association*. Pediatrics 2004;114:584-91.
44. Verstraeten T, Davis R, DeStefano F et al. *Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases*. Pediatrics 2003;112(5):1039-48.
45. Institute of Medicine. *Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications*. <http://www.iom.edu/report.asp?id=15626>
46. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines*. N Engl J Med 1998;339:1797-802.
47. McLean M, Duclos P, Jacob P et al. *Incidence of Guillain-Barré syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases*. Epidemiology 1994;5:443-48.
48. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement for the 2001-2002 season: Influenza vaccination of persons who experienced oculo-respiratory syndrome following previous influenza vaccination*. CCCR 2001;27(ACS-7):1-7.
49. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC et al. *Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study*. Vaccine 1999;17:1898-904.
50. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary Statement for the 2002-2003 influenza season: Update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination*. CCCR 2002;28(ACS-6):1-8.
51. Skowronski D, Strauss B, Kendall P et al. *Low risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza revaccination*. Can Med Assoc J 2002;167(8):853-58.
52. De Serres G, Grenier JL, Toth E et al. *The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination*. Vaccine 2003;21:2354-61.
53. Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D et al. *Randomized double-blind placebo controlled trial to assess the rate of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination among persons previously affected*. Clin Infect Dis 2003;37(8):1059-66.
54. Grenier JL, Toth E, De Serres G et al. *Safety of revaccination of patients affected by the oculo-respiratory syndrome (ORS) following influenza vaccination*. CCCR 2004;30(2):9-16.
55. De Serres G, Boulianne N, Duval B et al. *Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: evidence for occurrence with more than one influenza vaccine*. Vaccine 2003;21:2346-2353.
56. DeSerres G, Skowronski D, Guay M et al. *Recurrence risk of oculo-respiratory syndrome (ORS) following influenza vaccination: A randomized controlled trial of previously affected persons*. Arch Intern Med 2004;164:In Press.
57. National Advisory Committee on Immunization. *Influenza vaccine*. In: *Canadian Immunization Guide*. 6<sup>th</sup> ed. Ottawa: Health Canada, 2002;120-27. Cat No. H49-8/2002E.
58. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et al. *Immunization of non-institutionalized adults — Quebec (as of May 30, 1996)*. CCCR 1996;22:177-82.
43. Andrews N, Miller E, Grant A et coll. *Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association*. Pediatrics 2004;114:584-91.
44. Verstraeten T, Davis R, DeStefano F et coll. *Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases*. Pediatrics 2003;112(5):1039-48.
45. Institute of Medicine. *Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications*. <http://www.iom.edu/report.asp?id=15626>
46. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et coll. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines*. N Engl J Med 1998;339:1797-802.
47. McLean M, Duclos P, Jacob P et coll. *Incidence of Guillain-Barré syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases*. Epidemiology 1994;5:443-48.
48. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison 2001-2002 : vaccin antigrippal chez les personnes souffrant du syndrome oculo-respiratoire suite à une vaccination antigrippale antérieure*. RMTC 2001;27(DCC-7):1-7.
49. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC et coll. *Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study*. Vaccine 1999;17:1898-904.
50. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison grippale 2002-2003 : le point sur le syndrome oculo-respiratoire associé au vaccin antigrippal*. RMTC 2002;28(DCC-6):1-8.
51. Skowronski D, Strauss B, Kendall P et coll. *Low risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza revaccination*. Can Med Assoc J 2002;167(8):853-58.
52. De Serres G, Grenier JL, Toth E et coll. *The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination*. Vaccine 2003;21:2354-61.
53. Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D et coll. *Randomized double-blind placebo controlled trial to assess the rate of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination among persons previously affected*. Clin Infect Dis 2003;37(8):1059-66.
54. Grenier JL, Toth E, De Serres G et coll. *Innocuité de la revaccination chez les patients ayant présenté un syndrome oculo-respiratoire (SOR) à la suite d'une vaccination antigrippale*. RMTC 2004;30(2):9-16.
55. De Serres G, Boulianne N, Duval B et coll. *Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: evidence for occurrence with more than one influenza vaccine*. Vaccine 2003;21:2346-2353.
56. DeSerres G, Skowronski D, Guay M et coll. *Recurrence risk of oculo-respiratory syndrome (ORS) following influenza vaccination: A randomized controlled trial of previously affected persons*. Arch Intern Med 2004;164:Sous presse.
57. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre l'influenza*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*. 6<sup>e</sup> éd. Ottawa : Santé Canada, 2002;165-72. N° de cat. H49-8/2002F.
58. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et coll. *Enquête sur l'immunisation de la population adulte non institutionnalisée - Québec (au 30 mai 1996)*. RMTC 1996;22:177-82.

59. DeWals P, Carbonneau M, Payette H et al. *Influenza and pneumococcal vaccination in long term care facilities in two regions of Quebec*. Can J Infect Dis, 1996;7:296-300.
60. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et al. *Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing?* CMAJ 2001;164(10):1413-19.
61. Russell ML. *Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities*. CMAJ 2001;164(10):1423-7.
62. Squires SG, Macey JF, Tam T. *Progress towards Canadian target coverage rates for influenza and pneumococcal immunizations*. CDRR 2001;27(10):1-12.
63. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18(3):189-94.
64. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: A duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11(5):225-26.
65. Nguyen-Van-Tam J, Granfield R, Pearson J et al. *Do influenza epidemics affect patterns of sickness absence among British hospital staff?* Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:691-94.
66. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
67. Boersma B, Rhames T, Keegan JM. *Additional cost savings of an effective employee influenza program on prevention of nosocomial influenza*. Am J Infect Control 1999;27:177-78.
68. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
69. Yassi A, Kettner J, Hammond G et al. *Effectiveness and cost-benefit of an annual influenza vaccination program for health care workers*. Can J Infect Dis 1991;2:101-08.
70. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ et al. *Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
71. National Institute for Clinical Excellence. *Appraisal Consultation Document: Oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza*. <http://www.nice.org.uk/article.asp?a=69484>.
72. Payler DK, Purdham PA. *Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school*. Lancet 1984;1:502-04.
73. Rose HJ. *Use of amantadine in influenza: A second report*. J Roy Coll Gen Pract 1983;33:651-53.
74. Aoki F. *Amantadine and Rimantadine*. In: *Textbook of Influenza*. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
75. Finklea JF, Hennessy AV, Davenport FM. *A field trial of amantadine prophylaxis in naturally occurring acute respiratory illness*. Am J Epidemiol 1967;85:403-12.
76. Quilligan JJ, Hirayama M, Baernstein HD. *The suppression of A2 influenza in children by the chemoprophylactic use of amantadine*. J Pediatr 1966;69:572-75.
77. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et al. *Protective effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A2 infection in the family environment*. Lancet 1969;ii:1026-28.
59. DeWals P, Carbonneau M, Payette H et coll. *Influenza and pneumococcal vaccination in long term care facilities in two regions of Quebec*. Can J Infect Dis, 1996;7:296-300.
60. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et coll. *Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing?* CMAJ 2001;164(10):1413-19.
61. Russell ML. *Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities*. CMAJ 2001;164(10):1423-7.
62. Squires SG, Macey JF, Tam T. *Progrès réalisés en ce qui concerne la couverture vaccinale souhaitée contre la grippe et les pneumocoques au Canada*. RMTCC 2001;27(10):1-12.
63. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18(3):189-94.
64. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: A duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11(5):225-26.
65. Nguyen-Van-Tam J, Granfield R, Pearson J et coll. *Do influenza epidemics affect patterns of sickness absence among British hospital staff?* Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:691-94.
66. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
67. Boersma B, Rhames T, Keegan JM. *Additional cost savings of an effective employee influenza program on prevention of nosocomial influenza*. Am J Infect Control 1999;27:177-78.
68. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
69. Yassi A, Kettner J, Hammond G et coll. *Effectiveness and cost-benefit of an annual influenza vaccination program for health care workers*. Can J Infect Dis 1991;2:101-08.
70. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ et al. *Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
71. National Institute for Clinical Excellence. *Appraisal Consultation Document: Oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza*. <http://www.nice.org.uk/article.asp?a=69484>.
72. Payler DK, Purdham PA. *Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school*. Lancet 1984;1:502-04.
73. Rose HJ. *Use of amantadine in influenza: A second report*. J Roy Coll Gen Pract 1983;33:651-53.
74. Aoki F. *Amantadine and Rimantadine*. In: *Textbook of Influenza*. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
75. Finklea JF, Hennessy AV, Davenport FM. *A field trial of amantadine prophylaxis in naturally occurring acute respiratory illness*. Am J Epidemiol 1967;85:403-12.
76. Quilligan JJ, Hirayama M, Baernstein HD. *The suppression of A2 influenza in children by the chemoprophylactic use of amantadine*. J Pediatr 1966;69:572-75.
77. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et coll. *Protective effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A2 infection in the family environment*. Lancet 1969;ii:1026-28.

78. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et al. *Study of 1-adamantanamine hydrochloride used prophylactically during the Hong Kong influenza epidemic in the family environment.* Bull WHO 1969;41:677-82.
79. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD et al. *Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families.* N Engl J Med 1989;321:1696-702.
80. Stilianakis NI, Perelson AS, Hayden FG. *Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: insights from a mathematical model.* J Infect Dis 1998;197:863-72.
81. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M et al. *Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A.* Arch Intern Med 1998;158:2155-59.
82. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. *Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population.* J Am Ger Soc 2001;49:1025-31.
83. Bowles SK., Lee W, Simor AW et al. *Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes.* J Am Ger Soc 2002;50:608-16.
84. Parker R, Loewen N, Skowronski D. *Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak.* CDR 2001;27(5):37-40.
85. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J et al. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
86. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et al. *Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment.* JAMA 1999;282:1240-46.
87. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza.* N Engl J Med 1999;341:1336-43.
88. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A et al. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
89. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.* JAMA 2001;285:748-54.
90. Hoffman-La Roche. Product Monograph. <sup>PR</sup> Tamiflu® (oseltamivir phosphate). January 12, 2004.
91. Gubereva LV, Kaiser L, Matrosovich MN et al. *Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir.* J Infect Dis 2001;183:523-31.
92. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al. *Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: Descriptive study, The Lancet Vol 364 August 28, 2004.*
93. Banerji A, Tyler I, Finkelstein MS et al. *Effectiveness of inactivated trivalent influenza vaccine in long-term care institutions, Toronto, 2003-2004.* CDR 2004;30(12):109-16.
94. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. *Inhaled Zanamivir for the prevention of influenza in families.* N Engl J Med 2000;343(18):1282-89.
95. Nicholson KB. *Managing influenza in primary care.* Oxford, England: Blackwell Science, 1999:24.
78. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et coll. *Study of 1-adamantanamine hydrochloride used prophylactically during the Hong Kong influenza epidemic in the family environment.* Bull WHO 1969;41:677-82.
79. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD et coll. *Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families.* N Engl J Med 1989;321:1696-702.
80. Stilianakis NI, Perelson AS, Hayden FG. *Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: insights from a mathematical model.* J Infect Dis 1998;197:863-72.
81. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M et coll. *Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A.* Arch Intern Med 1998;158:2155-59.
82. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et coll. *Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population.* J Am Ger Soc 2001;49:1025-31.
83. Bowles SK., Lee W, Simor AW et coll. *Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes.* J Am Ger Soc 2002;50:608-16.
84. Parker R, Loewen N, Skowronski D. *Utilisation d'oseltamivir pour lutter contre une écloison de grippe B dans un centre d'accueil.* RMTc 2001;27(5):37-40.
85. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J et coll. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
86. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et coll. *Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment.* JAMA 1999;282:1240-46.
87. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et coll. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza.* N Engl J Med 1999;341:1336-43.
88. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A et coll. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
89. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et coll. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.* JAMA 2001;285:748-54.
90. Hoffman-La Roche. Product Monograph. <sup>PR</sup> Tamiflu® (oseltamivir phosphate). January 12, 2004.
91. Gubereva LV, Kaiser L, Matrosovich MN et coll. *Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir.* J Infect Dis 2001;183:523-31.
92. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et coll. *Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: Descriptive study, The Lancet Vol 364 August 28, 2004.*
93. Banerji A, Tyler I, Finkelstein MS et coll. *Efficacité du vaccin antigrippal trivalent inactivé dans les établissements de soins de longue durée, Toronto, 2003-2004.* RMTc 2004;30(12):109-16.
94. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et coll. *Inhaled Zanamivir for the prevention of influenza in families.* N Engl J Med 2000; 343(18):1282-89.
95. Nicholson KB. *Managing influenza in primary care.* Oxford, England: Blackwell Science, 1999:24.

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>96. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et al. <i>Clinical signs and symptoms predicting influenza infection</i>. Arch Intern Med 2000;160(21):3243-47.</p> <p>97. Boivin G, Hardy I, Tellier G et al. <i>Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition</i>. Clin Infect Dis 2000;31(5):1166-69.</p> <p>98. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et al. <i>Previous creatinine levels safely predict amantadine dose for influenza A outbreak control</i>. Can J Infect Dis 2001;12(5):185-8.</p> <p>99. McGeer A, Sitar D, Tamblyn S et al. <i>Use of antiviral prophylaxis in influenza outbreaks in long term care facilities</i>. Can J Infect Dis 2000; 11(4):187-92.</p> <p>100. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et al. <i>Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function</i>. Ann Intern Med 1981;94:454-58.</p> <p>101. Wu MJ, Ing TS, Soung LS et al. <i>Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in patients with impaired renal function</i>. Clinical Nephrology 1982;17(1):19-23.</p> | <p>96. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et coll. <i>Clinical signs and symptoms predicting influenza infection</i>. Arch Intern Med 2000;160(21):3243-47.</p> <p>97. Boivin G, Hardy I, Tellier G et coll. <i>Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition</i>. Clin Infect Dis 2000;31(5):1166-69.</p> <p>98. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et coll. <i>Previous creatinine levels safely predict amantadine dose for influenza A outbreak control</i>. Can J Infect Dis 2001;12(5):185-8.</p> <p>99. McGeer A, Sitar D, Tamblyn S et coll. <i>Use of antiviral prophylaxis in influenza outbreaks in long term care facilities</i>. Can J Infect Dis 2000; 11(4):187-92.</p> <p>100. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et coll. <i>Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function</i>. Ann Intern Med 1981;94:454-58.</p> <p>101. Wu MJ, Ing TS, Soung LS et coll. <i>Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in patients with impaired renal function</i>. Clinical Nephrology 1982;17(1):19-23.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

--	--

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Nicole Beaudoin  
Editor-in-Chief  
(613) 957-0841

Robert Friedman  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:  
Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:  
Canadian Medical Association  
Member Service Centre  
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6  
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555  
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$110 (plus applicable taxes) in Canada; \$147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2005

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Nicole Beaudoin  
Rédactrice en chef  
(613) 957-0841

Robert Friedman  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :  
Rédactrice en chef  
Agence de santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
multimédias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :  
Association médicale canadienne  
Centre des services aux membres  
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6  
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555  
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 \$ (et frais connexes) au Canada; 147 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2005