



# Canada Communicable Disease Report

# Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date of Publication: 1 June 2000

Vol. 26 (ACS-2)(DCC-2)

Date de publication : 1<sup>er</sup> juin 2000

## An Advisory Committee Statement (ASC)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*\*

### STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION FOR THE 2000-2001 SEASON

## Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*\*

### DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE POUR LA SAISON 2000-2001

#### PREAMBLE

*The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. Health Canada 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. Persons administering or using 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 licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have only sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy when used in accordance with the product monographs.*

#### INTRODUCTION

**The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 2000-2001 season. The present statement also contains updated information on pandemic planning, epidemiology, recommended recipients, strategies for influenza control, and prophylaxis.**

In Canada, two available measures can reduce the impact of influenza: immunoprophylaxis with inactivated (killed-virus) vaccine and chemoprophylaxis or therapy with an influenza-specific antiviral drug (amantadine). Vaccination of persons at high risk each year before the influenza season is currently the most effective measure for reducing the impact of influenza.

\* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. J. Spika (Executive Secretary), N. Armstrong (Advisory Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. P. DeWals, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. M. Naus, Dr. P. Orr, Dr. B. Ward, A. Zierler.

**Liaison Representatives:** Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. G. Delage (CPS), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. J. Livengood (CDC), Dr. A.E. McCarthy (ND), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CIDS), Dr. J. Waters (CCMOH).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. J. Calver (BBR), Dr. A. King (LCDC), Dr. P. Riben (MSB).

† This statement was prepared by Dr. P. Orr and approved by NACI.

#### PRÉAMBULE

*Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada 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 ou utilisent 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 le fabricant autorisé 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.*

#### INTRODUCTION

**La composition antigénique du vaccin antigrippal a été revue pour la saison 2000-2001. La présente déclaration contient également des informations à jour sur la planification des pandémies, l'épidémiologie, les groupes pour qui le vaccin est recommandé, les stratégies de lutte contre la grippe et la prophylaxie.**

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 antiviral contre la grippe (amantadine). La vaccination annuelle des personnes à risque élevé avant la saison grippale constitue actuellement le meilleur moyen de réduire les effets de la grippe.

\* **Membres :** D<sup>r</sup> V. Marchessault (président), D<sup>r</sup> J. Spika (secrétaire général), N. Armstrong (secrétaire administrative), D<sup>r</sup> I. Bowmer, D<sup>r</sup> G. De Serres, D<sup>r</sup> P. DeWals, D<sup>re</sup> J. Embree, D<sup>r</sup> I. Gemmill, D<sup>re</sup> M. Naus, D<sup>re</sup> P. Orr, D<sup>r</sup> B. Ward, A. Zierler.

**Représentants de liaison :** D<sup>r</sup> J. Carsley (ACSP), D<sup>r</sup> G. Delage (SCP), D<sup>re</sup> M. Douville-Fradet (CCE), D<sup>r</sup> T. Freeman (CMFC), D<sup>r</sup> J. Livengood (CDC), D<sup>re</sup> A.E. McCarthy (DN), D<sup>r</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>re</sup> L. Samson (SCMI), D<sup>r</sup> J. Waters (CCMOH).

**Représentants d'office :** D<sup>r</sup> J. Calver (BPBR), D<sup>re</sup> A. King (LLCM), D<sup>r</sup> P. Riben (DGSM).

† Cette déclaration a été préparée par la D<sup>re</sup> P. Orr et approuvée par le CCNI.

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. Furthermore, 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.

The 1999-2000 influenza season was characterized by a single peak of influenza activity in early January, which appeared to spread rapidly from west to east. Between 4 September 1999 and 22 April 2000, the Laboratory Centre for Disease Control (LCDC) received reports on 51,439 laboratory tests for influenza; 7,027 (14%) were positive, 6,961 (99.1%) were confirmed as influenza type A, and 66 (0.9%) as influenza type B. The provincial distribution of influenza A specimens was as follows: Newfoundland (71), Nova Scotia (188), New Brunswick (98), Prince Edward Island (14), Quebec (1,590), Ontario (2,898), Manitoba (253), Saskatchewan (431), Alberta (1,126), and British Columbia (358). These results reflect influenza activity and also local testing policies and resources. Isolates from the Yukon, Northwest Territories, and Nunavut are included in provincial totals.

As of 30 March 2000, the Bureau of Microbiology, LCDC, has characterized 494 isolates; 437 (88.5%) were A/Sydney/5/97(H3N2)-like, 46 (9.3%) were A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like, and 11 (2.2%) were B/Beijing/184/93-like. The provincial distribution of A/Sydney/5/97-like isolates was as follows: Newfoundland (7), Nova Scotia (21), New Brunswick (6), Prince Edward Island (4), Quebec (33), Ontario (260), Manitoba (10), Saskatchewan (37), Alberta (32), and British Columbia (27). Of the 46 A/New Caledonia/20/99-like isolates, 18 were from Nunavut, 20 were from Ontario, five were from Quebec, two were from Alberta, and one was from Saskatchewan. Both Nunavut and Ontario reported outbreaks of A/New Caledonia/20/99-like influenza. Of note, there has been a substantial increase in H1N1 activity in Canada this season as compared with the 1998-1999 season when only one H1N1(A/Bayern/7/95-like) strain was detected.

Since October 1999, there has been influenza activity in both the northern and southern hemispheres. Activity peaked in the northern hemisphere in late December to mid January, with most countries reporting widespread and regional influenza outbreaks. By February, influenza activity had declined in North America and most of Europe, however Russia and pockets in Europe were still reporting widespread influenza outbreaks. Between October and February, most countries reporting in the southern hemisphere indicated sporadic influenza activity throughout the season.

Since October 1999, 54 countries reported laboratory confirmed influenza A to the World Health Organization (WHO), while only 32 countries reported influenza B. Both subtypes of influenza A (H3N2 and H1N1) and influenza B were detected on six continents (Africa, North America, South America, Asia, Europe, and Oceania). Of the influenza A viruses, A/Sydney/5/97(H3N2) appeared to be the predominant circulating strain world wide, including Canada and the United States. Four other H3N2 strains were also in circulation: A/Moscow/10/99, A/Panama/2007/99, A/Perugia/5/99, and A/Lyon/CHU/868/00. These strains were detected in Europe and the eastern hemisphere this season, but were not detected in North America and South America. Less commonly detected were the H1N1 strains. The

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 telle 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 grippaux A, on observe néanmoins une variation antigénique. Pour ces raisons, d'importantes épidémies d'affections respiratoires causées par ces nouveaux variants grippaux continuent de survenir.

La saison grippale de 1999-2000 s'est caractérisée par un seul pic d'activité au début de janvier, qui semble s'être propagée rapidement d'ouest en est. Entre le 4 septembre 1999 et le 22 avril 2000, le Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM) a reçu 51 439 rapports d'analyse de laboratoire pour les virus grippaux : 7 027 (14%) étaient positifs, dont 6 961 (99,1 %) ont été confirmés comme étant de type A et 66 (0,9 %) de type B. La distribution provinciale des spécimens de type A était la suivante : Terre-Neuve (71), Nouvelle-Écosse (188), Nouveau-Brunswick (98), Île-du-Prince-Édouard (14), Québec (1 590), Ontario (2 898), Manitoba (253), Saskatchewan (431), Alberta (1 126) et Colombie-Britannique (358). Ces résultats correspondent à l'activité grippale ainsi qu'aux politiques et aux ressources locales en ce qui concerne les tests. Les totaux pour les provinces incluent les isolats provenant du Yukon, des Territoires du Nord-Ouest et du Nunavut.

Au 30 mars 2000, le Bureau de microbiologie du LLCM avait caractérisé 494 isolats; 437 (88,5 %) étaient apparentés à la souche A/Sydney/5/97 (H3N2), 46 (9,3 %) à la souche A/New Caledonia/20/99(H1N1) et 11 (2,2 %) à la souche B/Beijing/184/93. La distribution provinciale des isolats apparentés à A/Sydney/5/97 s'établissait comme suit : Terre-Neuve (7), Nouvelle-Écosse (21), Nouveau-Brunswick (6), Île-du-Prince-Édouard (4), Québec (33), Ontario (260), Manitoba (10), Saskatchewan (37), Alberta (32) et Colombie-Britannique (27). Sur les 46 isolats apparentés à la souche A/New Caledonia/20/99, 18 provenaient du Nunavut, 20 de l'Ontario, cinq du Québec, deux de l'Alberta et un de Saskatchewan. Le Nunavut et l'Ontario ont tous deux signalé des éclosions de grippe due à une souche apparentée à A/New Caledonia/20/99. Il est à noter qu'il y a eu une augmentation considérable de l'activité du sous-type H1N1 au Canada cette saison comparativement à la saison 1998-1999 où l'on n'a détecté qu'une seule souche H1N1 (apparentée à A/Bayern/7/95).

Depuis octobre 1999, la grippe est présente tant dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. Dans l'hémisphère nord, l'activité a atteint un pic à la fin de décembre et au début de janvier, la plupart des pays ayant signalé des épidémies généralisées et régionales. En février, l'activité grippale avait diminué en Amérique du Nord ainsi que dans la plupart des pays d'Europe, sauf en Russie et dans certaines poches en Europe, où l'on déclarait toujours des épidémies généralisées. Entre octobre et février, la plupart des pays déclarants de l'hémisphère sud ont signalé une activité grippale sporadique.

Depuis octobre 1999, 54 pays ont déclaré des cas de grippe de type A confirmés en laboratoire à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), et 32, des cas de type B. Les deux sous-types de grippe A (H3N2 et H1N1) et le type B ont été détectés dans six continents (Afrique, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Europe et Océanie). Parmi les virus grippaux A, c'est A/Sydney/5/97(H3N2) qui semblent être la souche prédominante en circulation à l'échelle du globe, y compris au Canada et aux États-Unis. Quatre autres souches H3N2 étaient également en circulation : A/Moscow/10/99, A/Panama/2007/99, A/Perugia/5/99 et A/Lyon/CHU/868/00. Ces souches ont été détectées en Europe et dans l'hémisphère orientale cette saison, mais non en Amérique du Nord ni en Amérique du Sud. Les souches H1N1 ont été moins souvent détectées. La souche H1N1 la plus couramment détectée était A/New

most commonly detected H1N1 strain was A/New Caledonia/20/99 which was detected in 14 countries on four continents, including Canada and the United States. Two strains of influenza B were detected: B/Beijing/184/93 and B/Yamanashi/166/98. B/Beijing/184/93 was the more common strain detected, isolated in 17 countries on five continents, including Canada and the United States.

The antigenic characteristics of **current** and **emerging** influenza virus strains provide the basis for selecting the strains included in each year's vaccine. **As suggested by WHO, NACI recommends that the trivalent vaccine for the 2000-2001 season in the northern hemisphere contain an A/Moscow/10/99(H3N2)-like virus, an A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like virus, and a B/Beijing/184/93-like virus. It should be noted that A/Panama/2007/99 is an A/Moscow/10/99(H3N2)-like virus, and the most widely used B/Beijing/184/93-like vaccine strain virus is B/Yamanashi/166/98.**

**Annual immunization is required because there is always a change in the vaccine in response to antigenic drift.** As well, immunity declines in the year following vaccination. 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 thought to play a role in immunity to influenza. The production and persistence of antibody after vaccination depends on several factors, including age, prior and subsequent exposure to antigens, and presence of immunodeficiency states. Humoral antibody levels which correlate with vaccine protection are generally achieved by 2 weeks after immunization. Immunity after the inactivated vaccine usually lasts < 1 year<sup>(1)</sup>. However, in the elderly, antibody levels may fall below protective levels in 4 months. Data are not available to support the administration of a second dose of influenza vaccine in elderly individuals in order to boost immunity.

The recommended time for influenza immunization is the period from October to mid-November. However, 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 program issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. Health-care workers (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.

#### **RECENT DEVELOPMENTS IN PANDEMIC PLANNING, INFLUENZA EPIDEMIOLOGY, AND THERAPY**

- The *Canadian Contingency Plan for Pandemic Influenza* is being revised as a result of input from several working groups and formal consultation with the provinces and territories. Its purpose is to enhance the capacity of Canada to respond to such an event and to decrease associated mortality, morbidity, and societal disruption. A memorandum of understanding between federal, provincial, and territorial governments is being developed to address issues such as identified roles and responsibilities, as well as choosing options for vaccine and antiviral drug supply and related funding. A meeting to facilitate contingency planning at provincial and territorial, and local levels took place January 2000. At the time of this meeting, approximately half of the provinces and territories had already commenced planning activities.
- In a recently published study from California, the rate of hospitalization during the influenza season for acute respiratory

Caledonia/20/90, qui l'a été dans 14 pays sur quatre continents, y compris au Canada et aux États-Unis. Deux souches de type B ont été détectées : B/Beijing/184/93 et B/Yamanashi/166/98. La plus fréquemment détectée était la souche B/Beijing/184/93, isolée dans 17 pays sur cinq continents, y compris au Canada et aux États-Unis.

On se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches **actuelles** et **émérgentes** pour choisir les souches virales à inclure dans le vaccin élaboré chaque année. **Comme l'a suggéré l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le CCNI recommande que le vaccin trivalent pour la saison 2000-2001 dans l'hémisphère nord contienne un virus apparenté à A/Moscow/10/99(H3N2), un virus apparenté à A/New Caledonia/20/99(H1N1) et un virus apparenté à B/Beijing/184/93. Il est à noter que la souche A/Panama/2007/99 est apparentée à A/Moscow/10/99(H3N2) et que la souche vaccinale apparentée à B/Beijing/184/93 la plus largement utilisée est B/Yamanashi/166/98.**

**Une immunisation annuelle est nécessaire parce que le vaccin est toujours modifié en raison de la dérive antigénique.** En outre, l'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination. 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 humorales et à médiation cellulaire jouent toutes deux un rôle dans l'immunité contre la grippe. La production et la persistance des anticorps après la vaccination dépendent de plusieurs facteurs, dont l'âge, l'exposition antérieure et subséquente aux antigènes, et la présence de déficits immunitaires. Les titres d'anticorps humoraux qui sont en corrélation avec la protection vaccinale sont généralement atteints 2 semaines après l'immunisation. L'immunité après l'administration du vaccin inactivé dure généralement < 1 an<sup>(1)</sup>. 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 à l'appui de l'administration d'une seconde dose de vaccin antigrippal aux personnes âgées en vue de renforcer leur immunité.

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 pour vacciner les patients ainsi que sur les questions ayant trait aux programmes. D'autres conseils concernant le moment indiqué pour les programmes de vaccination doivent être obtenus dans le cadre de consultations avec 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 communauté.

#### **DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DANS LA PLANIFICATION DES PANDÉMIES, L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA GRIPPE ET LE TRAITEMENT**

- Le *Plan d'urgence canadien en cas de pandémie de grippe* est en cours de révision par suite des observations formulées par plusieurs groupes de travail et d'une consultation formelle avec les provinces et les territoires. Son but est d'améliorer la capacité du Canada de faire face à un tel événement et de réduire la mortalité, la morbidité et les perturbations sociales qui y sont associées. On met actuellement au point un protocole d'entente entre les gouvernements fédéral, provincial et territorial qui devrait permettre de régler divers problèmes, comme les rôles et les responsabilités ainsi que le choix des options en ce qui concerne les approvisionnements en vaccins et en antiviraux et le financement connexe. Une réunion visant à faciliter la planification d'urgence au palier provincial et territorial ainsi qu'au niveau local a eu lieu en janvier 2000. Au moment de cette réunion, environ la moitié des provinces et des territoires avaient déjà amorcé leurs activités de planification.
- Dans une étude menée en Californie et publiée dernièrement, le taux d'hospitalisation durant la saison grippale pour maladie respiratoire aiguë

disease among children who did not have conditions that put them at high risk for complications of influenza, was approximately 12 times higher in those < 2 years of age compared to those 5 to 17 years of age<sup>(2)</sup>. Another study from Tennessee demonstrated hospitalization rates for illness attributable to influenza, among healthy children < 1 year of age, that were similar to rates for adults at high risk for influenza<sup>(3)</sup>. Influenza accounted for a substantial number of outpatient visits and courses of antibiotics in Tennessee children of all ages.

- Two neuraminidase inhibitors, zanamivir and oseltamivir, have been licensed in Canada for therapy of infection due to either influenza A or B virus. At the time of writing of this statement, neither have been approved in Canada for prophylactic use. As NACI's mandate does not encompass influenza therapy, this statement will not specifically discuss the therapeutic use of these agents. Recently published reviews are available for further information<sup>(4)</sup>.

Recommendations for the prevention and control of influenza during the 2000-2001 influenza season follow.

## RECOMMENDED RECIPIENTS

Current influenza vaccines licensed in Canada are immunogenic, safe, and associated with minimal side effects (see "**Adverse reactions**" and "**Contraindications and precautions**" below). Influenza vaccine may be administered to any healthy child, 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. However, significant morbidity and societal costs are also associated with seasonal inter-pandemic influenza illness and its complications occurring in healthy children and adults<sup>(1)</sup>. **For this reason, healthy adults and their children who wish to protect themselves from influenza should be encouraged to receive the vaccine** (see "**Immunization of healthy persons**" below).

### People at high risk for influenza-related complications

- **Adults and children with chronic cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, and asthma) severe enough to require regular medical follow-up or hospital care.** Chronic cardiac and pulmonary disorders are by far the most important risk factors for influenza-related death<sup>(5,6)</sup>.
- **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 first group. 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<sup>(7,8)</sup>.
- **People 65 years of age.** The risk of severe illness and death related to influenza is moderately increased in healthy people in this age group, but is not as great as in people with chronic underlying disease. Vaccination is effective in preventing hospital admission and death, and results in direct health-care cost savings<sup>(9)</sup>.
- **Adults and children with chronic conditions, such as diabetes mellitus and other metabolic diseases, cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy),**

chez les enfants qui n'étaient pas à haut risque de complications pour la grippe était environ 12 fois plus élevé chez les enfants de < 2 ans que chez ceux de 5 à 17 ans<sup>(2)</sup>. Dans une autre étude menée dans le Tennessee, les taux d'hospitalisation pour maladies attribuables à la grippe chez les enfants en bonne santé de < 1 an étaient semblables à ceux des adultes à haut risque de grippe<sup>(3)</sup>. La grippe a été à l'origine d'un nombre important de consultations externes et d'antibiothérapies chez les enfants de tous âges du Tennessee.

- Deux inhibiteurs de la neuraminidase, zanamivir et oseltamivir, ont été homologués au Canada pour le traitement des infections dues aux virus de la grippe A ou B. Au moment de la rédaction de la présente déclaration, ni l'un ni l'autre n'avaient été approuvés pour un usage prophylactique au Canada. Comme le mandat du CCNI n'englobe pas le traitement de la grippe, cette déclaration ne traitera pas spécifiquement de l'utilisation thérapeutique de ces agents. Pour en savoir davantage, on peut consulter les comptes rendus publiés dernièrement<sup>(4)</sup>.

Le lecteur trouvera ci-dessous les recommandations pour la prévention et la lutte contre la grippe pendant la saison 2000-2001.

## GROUPES POUR QUI LE VACCIN EST RECOMMANDÉ

Les vaccins contre la grippe homologués actuellement au Canada sont immunogènes et sûrs, et ils entraînent un minimum d'effets secondaires (voir «**Effets secondaires**» et «**Contre-indications et mises en garde**» ci-dessous). Ils peuvent être administrés à tous les enfants, les adolescents ou les adultes en bonne santé pour lesquels il n'y a pas de contre-indications.

Si l'on veut réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe, de même que les répercussions de la maladie sur nos collectivités, il faut axer les programmes d'immunisation sur les personnes à haut risque de complications liées à la grippe, sur celles qui sont susceptibles de leur transmettre la grippe et sur celles qui assurent des services communautaires essentiels. Cependant, une morbidité élevée et d'importants coûts sociaux sont également associés à la grippe saisonnière survenant entre des pandémies et à ses complications chez les enfants et les adultes en bonne santé<sup>(1)</sup>. **C'est pourquoi, il importe d'encourager les adultes en bonne santé et leurs enfants qui désirent se protéger contre la grippe à se faire vacciner** (voir «**Immunisation des personnes en bonne santé**» ci-dessous).

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

- **Adultes et enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la dysplasie bronchopulmonaire, la fibrose kystique du pancréas et l'asthme) suffisamment sévères pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers.** Les maladies cardiaques et pulmonaires chroniques sont, et de loin, les facteurs de risque les plus importants de mortalité attribuable à la grippe<sup>(5,6)</sup>.
- **Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins prolongés, 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<sup>(7,8)</sup>.
- **Personnes de ≥ 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 dans les dépenses de santé<sup>(9)</sup>.
- **Adultes et enfants souffrant d'affections chroniques, telles que diabète sucré et autres maladies métaboliques, cancer, déficit immunitaire, immunodépression (attribuable à une maladie sous-jacente et/ou à un**

**renal disease, anemia, and hemoglobinopathy.** Influenza vaccine is effective in reducing hospital admissions in adults with diabetes<sup>(10)</sup>. The efficacy of the vaccine among 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<sup>(11,12)</sup>. 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 HIV infected patients<sup>(13-17)</sup>. Among the latter, enhanced HIV replication may occur in those persons who develop an immune response to the vaccine and are not receiving suppressive anti-retroviral therapy. However the increase appears to be transient and has not been shown to be associated with disease progression<sup>(18,19)</sup>. Influenza vaccination guidelines for HIV-infected individuals which takes into account CD4+ T-lymphocyte cell counts and anti-retroviral therapy, have been proposed by some investigators<sup>(19)</sup>, pending further studies in this population.

- **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 embarking on travel to destinations where influenza is likely to be circulating.** Immunization with the most current available vaccine should be considered for all individuals who wish to avoid influenza while travelling to areas where influenza is likely to be circulating. There is insufficient evidence at this time to advise in favour or against routine re-immunization 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. 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 through March. Travel may expose individuals to situations which facilitate the transmission of influenza<sup>(20,21)</sup>. The effectiveness of the influenza immunization for travellers may vary depending on differences between influenza strains encountered abroad and those included in the current vaccine.

#### **People 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) is immunized.

- **HCWs and other personnel who have significant contact with people in the high-risk groups previously described** (see “Strategies for Reducing the Impact of Influenza” below). The following groups should be vaccinated<sup>(8,20,22-25)</sup>: HCWs in long-term care facilities (LTCFs), hospitals, and outpatient settings; employees of LTCFs who have patient contact; and those who provide services within relatively closed settings to persons at high risk (e.g. providers of home-care services, crew on ships that cater to those at high risk).
- **Household contacts (including children) of people at high risk who either cannot be vaccinated or may respond inadequately to vaccination.** Because low antibody responses to influenza vaccine may occur in some people at high risk (e.g. the elderly, people with immunodeficiency), annual vaccination of their household contacts may reduce the risk of influenza exposure.

**traitement), néphropathie, anémie ou hémoglobinopathie.** Le vaccin antigrippal permet de réduire efficacement l’hospitalisation des adultes souffrant de diabète<sup>(10)</sup>. Son efficacité chez les enfants souffrant de maladies métaboliques et rénales est incertaine, mais cela ne devrait pas empêcher d’envisager l’administration du vaccin. Les patients immunodéprimés risquent davantage d’être infectés par le virus grippal, de tomber malades et d’en mourir<sup>(11,12)</sup>. 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 VIH<sup>(13-17)</sup>. Parmi ces dernières, le VIH se reproduit parfois plus rapidement chez celles qui développent une réponse immunitaire au vaccin sans recevoir de thérapie antirétrovirale suppressive. Cette accélération semble toutefois être transitoire et n’a jamais été associée à une progression de la maladie<sup>(18,19)</sup>. Certains chercheurs<sup>(19)</sup> ont proposé des lignes directrices sur la vaccination antigrippale des personnes infectées par le VIH tenant compte de la numération des lymphocytes T CD4+ et de la thérapie antirétrovirale en attendant que l’on ait mieux étudié cette population.

- **Enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) souffrant d’affections pour lesquelles un traitement prolongé à l’acide acétylsalicylique est prescrit.** Ce traitement peut accentuer le risque de syndrome de Reye à la suite d’une grippe.
- **Personnes à risque élevé de complications grippales qui doivent se rendre dans des pays où le virus de la grippe est probablement en circulation.** Ces personnes devraient recevoir le vaccin le plus récent. Il convient peut-être de vacciner toutes les personnes qui désirent éviter de contracter la grippe pendant leur séjour dans ces pays. À l’heure actuelle, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander ou déconseiller l’immunisation systématique 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. 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 situations propices à la transmission de la grippe<sup>(20,21)</sup>. 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.

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

Les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, même si ces derniers ont été vaccinés.

- **Travailleurs de la santé et autres employés ayant des contacts soutenus avec des sujets à risque élevé appartenant aux groupes susmentionnés** (voir «Stratégies visant à atténuer les effets de la grippe» ci-dessous). Les membres des groupes suivants devraient être vaccinés<sup>(8,20,22-25)</sup> : travailleurs de la santé des établissements de soins prolongés, des hôpitaux et des services de consultations externes, employés des établissements de soins prolongés ayant des contacts avec les patients et employés qui assurent des services à des personnes à risque élevé dans un milieu relativement fermé (p. ex., dispensateurs de services à domicile, membres d’équipage de navires).
- **Personnes (y compris les enfants) vivant sous le même toit que les sujets à risque élevé qui ne peuvent pas être vaccinés ou qui peuvent ne pas bien répondre à la vaccination.** Comme la formation d’anticorps en réponse au vaccin antigrippal peut être insuffisante chez certaines personnes à risque élevé (p. ex., les personnes âgées, les sujets présentant un déficit immunitaire), la vaccination annuelle peut réduire le risque d’exposition à la grippe.

## People who provide essential community services

Vaccination may be considered for these individuals in order to minimize the disruption of routine activities in epidemics. Employers and their employees should consider yearly influenza immunization for healthy working adults as this has been shown to decrease work absenteeism from respiratory and other illnesses<sup>(26-30)</sup>.

## Further comments regarding recommended recipients

- **Immunization of healthy persons.** Any individual who wishes to protect him/herself from influenza should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups. Several studies have shown that influenza immunization of healthy adults and children may be cost-effective, under selected circumstances<sup>(26-34)</sup>. Assessment of the potential benefits of influenza immunization in healthy adults and children depends 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<sup>(32-35)</sup>. Among children, the effects of co-circulating viruses such as respiratory syncytial virus must be separated from those of influenza<sup>(36)</sup>. Policy decisions regarding public funding of influenza vaccine for healthy adults and children depends on modelling of these factors within populations, as well as assessing health priorities, resources, and pragmatic program issues<sup>(35-37)</sup>.

The American Academy of Family Physicians and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) have recommended lowering the age of universal influenza vaccination of adults to 50 years of age<sup>(36,38)</sup>. The primary rationale is that many persons 50 to 64 years of age have high-risk conditions such as diabetes mellitus, or heart disease, yet the influenza immunization rate among American adults in this age group who have high-risk chronic medical conditions is 24% to 32%<sup>(36,39)</sup>. The low immunization rate is caused by persons being unaware they have a high-risk condition, lack of health-care access, or failure of HCWs to deliver immunization<sup>(40)</sup>. Age-based influenza guidelines may be more successful in reaching individuals with medical conditions that put them at higher risk of influenza complications, compared to previous guidelines based on recognition of the specific high risk conditions. The cost-benefit of this change in American guidelines has not been fully assessed.

At the present time, NACI suggests that program decisions in Canada regarding how to access and immunize those listed under “**Recommended Recipients**” (see above) are best made by agencies responsible for the planning and implementation of such programs.

- **Influenza vaccine in pregnancy.** Influenza vaccine is considered safe for pregnant women at all stages of pregnancy, and for breastfeeding mothers. **Vaccination is recommended for pregnant and breastfeeding women who are characterized by any of the conditions listed under “Recommended Recipients”** (see above). The routine immunization of otherwise healthy women in the second or third trimester of pregnancy has been recommended by ACIP on the basis of case reports, observational studies, and one retrospective case-control study of a selected Tennessee population<sup>(36,41-46)</sup>. Applying the Tennessee study results to Canadian and European populations has been questioned. The degree of morbidity due to influenza in Canadian women who are pregnant has not been established, and the preventable fraction of

## Personnes assurant des services communautaires essentiels

On peut envisager des programmes de vaccination s’adressant à ces personnes afin de perturber le moins possible les activités courantes pendant une épidémie. Les employeurs et leurs employés devraient songer à se faire vacciner, car il a été établi que la vaccination annuelle contre la grippe des travailleurs adultes en bonne santé contribuait à réduire l’absentéisme associé à des maladies respiratoires et à d’autres troubles<sup>(26-30)</sup>.

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

- **Immunsation des sujets en bonne santé.** Il faudrait encourager toute personne qui désire se protéger contre la grippe à se faire vacciner, même si elle ne figure pas parmi l’un des groupes prioritaires mentionnés ci-dessus. Plusieurs études ont en effet montré que l’immunisation contre la grippe des adultes et des enfants en bonne santé pourrait être rentable dans certaines circonstances<sup>(26-34)</sup>. Pour évaluer les éventuels avantages de l’immunisation antigrippale des adultes et des enfants en bonne santé, il faut tenir compte de nombreux facteurs, dont la virulence du virus et les taux d’attaque saisonniers, l’adéquation entre le vaccin et les souches en circulation, l’immunité protectrice chez les sujets déjà infectés, les effets indésirables du vaccin et le coût de la vaccination et de la morbidité associée à la grippe<sup>(32-35)</sup>. Chez les enfants, les effets des virus qui circulent en même temps, comme le virus respiratoire syncytial, doivent être distingués de ceux de la grippe<sup>(36)</sup>. Les décisions stratégiques concernant le financement public de la vaccination antigrippale des adultes et des enfants en bonne santé dépendent de la modélisation de ces facteurs au sein des populations, de même que de l’évaluation des priorités en matière de santé, des ressources et des enjeux concrets des programmes<sup>(35-37)</sup>.

L’American Academy of Family Physicians et l’American Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ont recommandé d’abaisser à 50 ans l’âge de la vaccination antigrippale universelle des adultes<sup>(36,38)</sup>. Leur principale justification tient à ce que de nombreuses personnes de 50 à 64 ans souffrent d’affections à haut risque, comme le diabète ou une cardiopathie, et que le taux d’immunisation antigrippale chez les adultes américains ayant des problèmes de santé chroniques à haut risque dans ce groupe d’âge ne s’élève qu’à 24 % à 32 %<sup>(36,39)</sup>. Ce faible taux d’immunisation vient de ce que ces personnes ne savent pas qu’elles sont à haut risque, qu’elles n’ont pas accès aux soins de santé ou que les travailleurs de la santé ne les immunisent pas<sup>(40)</sup>. Des lignes directrices fondées sur l’âge arriveraient peut-être mieux à joindre les personnes qui sont davantage exposées aux complications liées à la grippe à cause de leur état de santé que les lignes directrices antérieures, qui se fondaient sur la reconnaissance de troubles particuliers présentant un risque élevé. L’aspect coûts-avantages de cette modification apportée aux lignes directrices américaines n’a pas encore été pleinement évalué.

Pour l’heure, le CCNI estime que ce sont les organismes chargés de la planification et de la mise en oeuvre des programmes au Canada qui sont le mieux à même de prendre les décisions stratégiques concernant la façon de joindre et d’immuniser les sujets appartenant aux «**Groupes pour qui le vaccin est recommandé**» (voir ci-dessus).

- **Vaccination antigrippale durant la grossesse.** Le vaccin antigrippal est considéré comme sans danger pendant la grossesse et l’allaitement. **Il est recommandé de vacciner les femmes enceintes et allaitantes appartenant à l’un ou l’autre des groupes à risque élevé** (voir la section intitulée «**Groupes pour qui le vaccin est recommandé**» ci-dessus). L’ACIP a recommandé, sur la foi de rapports de cas, d’études d’observation et d’une étude rétrospective cas-témoins d’une population choisie du Tennessee, que les femmes en bonne santé fassent l’objet d’une immunisation systématique au deuxième et au troisième trimestre de leur grossesse<sup>(36,41-46)</sup>. On a cependant mis en doute la pertinence des résultats de l’étude menée dans le Tennessee pour les populations canadiennes et européennes. Le degré de morbidité due à la grippe chez les femmes canadiennes qui sont enceintes n’a pas été établi, et la fraction de la

morbidity that could potentially be achieved through the use of the influenza vaccine in this population is unknown. NACI concludes that there is insufficient evidence at this time to recommend the routine immunization of otherwise healthy Canadian women who are pregnant during influenza season.

## ADMINISTRATION OF INFLUENZA VACCINE

### Dosage schedule

The recommended dosage schedule and type of influenza vaccine are presented in Table 1. Split-virus vaccines are available in Canada. Children < 9 years require two doses of the split-virus influenza vaccine, with an interval of 4 weeks; however the second dose is not needed if the child received one or more doses of vaccine prepared for a previous season.

In infants < 6 months of age, influenza vaccine is less immunogenic than in infants and children aged 6 to 18 months. Therefore, immunization with currently available influenza vaccines is not recommended for infants < 6 months of age.

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

Intramuscular administration is preferred. The deltoid muscle is the recommended site in adults and older children, the anterolateral thigh in infants and young children.

### 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, but rarely interferes with normal activities. Fever, malaise, and myalgia may occur within 6 to 12 hours after vaccination and last 1 to 2 days, especially in young adults who have received the whole-virus vaccine and those receiving vaccine for the first time. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of some side effects in adults<sup>(47)</sup>. Healthy adults receiving the split-virus vaccine showed no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms compared to those receiving placebo<sup>(48)</sup>. In children aged 2 to 12 years, fever and local reactions are no more frequent after administration of split-virus vaccine than after placebo injections. In those < 24 months of age, fever occurs more often but is seldom severe.

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

Rare cases of systemic vasculitis have been reported to occur in individuals within 2 weeks of influenza vaccination<sup>(49,50)</sup>. Influenza antigens have not been identified in circulating immune complexes or in vessel walls, and a causal relationship has not been proven.

Guillain-Barré syndrome (GBS) associated with influenza vaccination has been observed in a minority of influenza seasons over the last two decades. Apart from the 1976-1977 swine flu season, the risk of GBS associated with influenza vaccination is small. In a retrospective study of the 1992-1993 and 1993-1994 seasons in four

morbidity qui pourrait être prévenue grâce à l'usage du vaccin antigrippal dans cette population n'est pas connue. C'est pourquoi le CCNI conclut que, pour l'instant, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander l'immunisation systématique des Canadiennes qui sont enceintes pendant la saison grippale.

## ADMINISTRATION DU VACCIN ANTIGRIPPAL

### Posologie

La posologie et le type de vaccin recommandés sont présentés au tableau 1. Le vaccin sous-unitaire est offert au Canada. Aux enfants de < 9 ans, il faut administrer deux doses du vaccin sous-unitaire à 4 semaines d'intervalle; la seconde dose n'est pas nécessaire si l'enfant a reçu une ou plusieurs doses d'un vaccin préparé pour une saison antérieure.

Le vaccin contre la grippe est moins immunogène chez les nourrissons de < 6 mois que chez ceux de 6 à 18 mois. Il n'est donc pas recommandé d'administrer les vaccins actuels contre la grippe à des nourrissons de < 6 mois.

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

La voie intramusculaire est privilégiée. On recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde lorsqu'il s'agit d'adultes et de grands enfants, et dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et les jeunes enfants.

### Effets secondaires

Le vaccin antigrippal ne peut causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. La douleur au point d'injection persiste couramment jusqu'à 2 jours, mais elle perturbe rarement les activités normales. Fièvre, malaises et myalgies peuvent se manifester dans les 6 à 12 heures suivant la vaccination et durer de 1 à 2 jours, particulièrement chez les jeunes adultes qui ont reçu le vaccin à virus entier et chez ceux qui sont vaccinés pour la première fois. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de certains effets secondaires chez les adultes<sup>(47)</sup>. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé ayant reçu le vaccin sous-unitaire par rapport à ceux auxquels on a administré un placebo<sup>(48)</sup>. Chez les enfants de 2 à 12 ans, la fièvre et les réactions au point d'injection ne sont pas plus fréquentes après l'administration d'un vaccin sous-unitaire qu'à la suite d'une injection de placebo. Chez les enfants de < 24 mois, la fièvre se manifeste plus souvent, mais elle est rarement forte.

Les réactions allergiques sont rares et vraisemblablement attribuables à une hypersensibilité à certaines des composantes du vaccin, fort probablement aux infimes quantités de résidus de protéines d'oeuf.

De rares cas de vascularite systémique ont été signalés chez certains sujets moins de 2 semaines après la vaccination antigrippale<sup>(49,50)</sup>. Aucun antigène grippal n'a été identifié ni dans les complexes immuns circulants ni dans la paroi des vaisseaux, et aucune relation causale n'a été établie.

Au cours des deux dernières décennies, on a observé d'association entre le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et le vaccin contre la grippe qu'au cours d'un petit nombre de saisons. Sauf au cours de la saison de fièvre porcine de 1976-1977, le risque de SGB a été infime. Dans une étude rétrospective portant sur les saisons 1992-1993 et 1993-1994 menée dans quatre États

American states<sup>(51)</sup>, the relative risk of GBS occurring within 6 weeks after influenza vaccination, adjusted for age and sex, was 1.7 (95% confidence intervals 1.0, 2.8;  $p = 0.04$ ), suggesting slightly more than one additional case of GBS per million persons vaccinated against influenza. **In comparison, the morbidity and mortality associated with influenza are much greater.**

In Canada the background incidence of GBS is estimated at just over 20 cases per million population in a study done in Ontario and Quebec<sup>(52)</sup>. A variety of infectious agents, such as *Campylobacter jejuni*, have been associated with GBS. It is not known whether influenza virus infection itself is associated with GBS. It is also not known 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 not known to predispose to Reye syndrome.

Please refer to the *Canadian Immunization Guide*<sup>(53)</sup> for further details about administration of vaccine and management of adverse events.

### Contraindications and precautions

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

Individuals with acute febrile illness usually should not be vaccinated until their symptoms have abated.

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

### Simultaneous administration of other vaccines

The target groups for influenza and pneumococcal vaccination overlap considerably. Health-care providers should take the opportunity to vaccinate eligible persons against pneumococcal disease when influenza vaccine is given. The concurrent administration of the two vaccines at different sites does not increase the risk of side effects. Pneumococcal vaccine, however, is usually given only once, whereas influenza vaccine is given annually. Children at high risk may receive influenza vaccine at the same time but at a different site from that used for routine pediatric vaccines.

### 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 strain of circulating virus during the influenza season. With a good match, influenza vaccination has been shown to prevent illness in approximately 70% of healthy children and adults. Under these circumstances, studies have also shown influenza vaccination to be approximately 70% effective in preventing hospitalization for pneumonia and influenza among elderly persons living in the community. Studies among

américains<sup>(51)</sup>, le risque relatif qu'un SGB survienne dans les 6 semaines suivant la vaccination antigrippale, ajusté pour tenir compte de l'âge et du sexe, s'établissait à 1,7 (intervalle de confiance à 95 % de 1,0, 2,8;  $p = 0,04$ ), ce qui correspond à légèrement plus d'un cas additionnel de SGB par million de personnes vaccinées contre la grippe. **Comparativement à ce risque, la morbidité et la mortalité associées à la grippe sont beaucoup plus importantes.**

Au Canada, l'incidence de base du SGB est estimée à un peu plus de 20 cas par tranche d'un million d'habitants dans une étude réalisée en Ontario et au Québec<sup>(52)</sup>. Divers agents infectieux, comme *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 s'il existe un lien causal entre la vaccination antigrippale et l'augmentation du risque de récurrence du SGB chez des personnes ayant des antécédents de ce syndrome. Il semble cependant avisé d'éviter de donner de nouveau ce vaccin aux personnes qui ont développé le syndrome dans les 6 à 8 semaines suivant une vaccination antérieure.

Le vaccin antigrippal n'est pas reconnu non plus comme un facteur prédisposant au syndrome de Reye.

Le lecteur est prié de se reporter au *Guide canadien d'immunisation*<sup>(53)</sup> pour avoir plus de détails sur l'administration du vaccin et la conduite à tenir en cas d'effets secondaires.

### Contre-indications et mises en garde

**Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux sujets ayant des antécédents de réaction anaphylactique à ce vaccin ou présentant une hypersensibilité immédiate (anaphylaxie) aux oeufs qui se manifeste par de l'urticaire, un oedème de la bouche et de la gorge, une gêne respiratoire, une hypotension ou un état de choc.**

Les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë ne devraient normalement pas être vaccinées tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués.

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

### Administration simultanée d'autres vaccins

Les groupes principalement visés par les vaccins antigrippal et antipneumococcique se chevauchent considérablement. Les professionnels de la santé devraient donc profiter de l'occasion pour vacciner les personnes admissibles contre les infections pneumococciques lors de l'administration du vaccin antigrippal. L'administration simultanée des deux vaccins à deux sites différents n'accroît pas le risque d'effets secondaires. Le vaccin antipneumococcique n'est toutefois administré normalement qu'une seule fois tandis que le vaccin antigrippal est répété chaque année. Les enfants à risque élevé peuvent recevoir le vaccin antigrippal en même temps que les vaccins du calendrier courant d'immunisation, mais l'injection doit être faite à un site différent.

### Entreposage

Le vaccin contre la grippe devrait être entreposé à une température variant entre 2 °C et 8 °C et ne jamais être congelé.

## STRATÉGIES VISANT À ATTÉNUER LES EFFETS DE LA GRIPPE

L'efficacité du vaccin antigrippal varie selon l'âge et l'immunocompétence de l'individu 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 maladie chez environ 70 % des enfants et des adultes en bonne santé. Les études ont également montré que, dans ces circonstances, la vaccination permet de prévenir environ 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



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 often be in the range of 30% to 40% among the frail elderly.

Vaccination is recognized as the single most effective way of preventing or attenuating influenza for those at high risk of serious illness or death. Influenza vaccine programs should aim to vaccinate at least 90% of eligible recipients. **Nevertheless, only 70% of long-term care facility (LTCF) residents and 20% to 40% of adults and children with medical conditions listed previously receive vaccine annually<sup>(54,55)</sup>. Studies of HCWs in hospitals and LTCFs have shown vaccination rates of 26% to 61%<sup>(36,22-25,56,57)</sup>.**

This low rate of utilization is due both 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<sup>(56-58)</sup>. **HCWs and their employers have a duty to actively promote, implement, and comply with influenza immunization recommendations in order to decrease the risk of infection and complications in the vulnerable populations they care for.** Educational efforts aimed at physicians and the public should address common concerns about vaccine effectiveness and adverse reactions. These include the beliefs of patients at risk, HCWs, and other service providers that they rarely get influenza, the fear of side effects from the vaccine, and doubt about the efficacy of the vaccine.

**The advice of a health-care provider is often a very important factor affecting whether a person is immunized or not<sup>(59)</sup>.** 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:

- 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 a recent study of Canadian LTCFs, increased vaccination rates were associated with a single non-physician staff person organizing the program, having program aspects covered by written policies, a policy of obtaining consent on admission that was durable for future years, and automatically administering vaccine to residents whose guardians could not be contacted for consent<sup>(57)</sup>.)
- vaccinating people at high risk who are being discharged from hospital or 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)
- 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 immunization
- issuing computer-generated reminders to physicians, mailing reminder letters to patients, or using other recall methods to identify outpatients at high risk
- patient-carried reminder cards

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 soit de l'ordre de 30 % à 40 % chez les personnes âgées de constitution frêle.

Il est reconnu que la vaccination constitue le moyen le plus efficace de prévenir ou d'atténuer la grippe chez les personnes qui pourraient autrement être atteintes d'une maladie grave ou même en mourir. Les programmes de vaccination antigrippale devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. **Néanmoins, seulement 70 % des résidents des établissements de soins prolongés et de 20 % à 40 % des adultes et des enfants souffrant des maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin antigrippal chaque année<sup>(54,55)</sup>. Des études ont révélé que les taux de vaccination se situaient entre 26 % et 61 % chez les travailleurs de la santé des hôpitaux et des établissements de soins prolongés<sup>(36,22-25,56,57)</sup>.**

Ce faible taux d'utilisation tient, d'une part, à ce que le système de santé n'offre pas le vaccin et, d'autre part, à ce que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont convaincus de son inefficacité ou de son inutilité<sup>(56-58)</sup>. **Les travailleurs de la santé et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement et de mettre en oeuvre les recommandations relatives à l'immunisation antigrippale afin de réduire le risque d'infection et de complications dans les populations vulnérables dont ils s'occupent; ils doivent également eux-mêmes s'y conformer.** Les programmes d'éducation à l'intention des médecins 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 travailleurs de la santé et d'autres fournisseurs de services qu'ils ont rarement la grippe, ainsi que la crainte des effets secondaires du vaccin et enfin les doutes quant à son efficacité.

**La recommandation faite par un professionnel de la santé joue souvent un rôle primordial dans la décision de se faire vacciner ou non<sup>(59)</sup>.** Comme la plupart des sujets à risque élevé sont déjà suivis régulièrement 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 :

- consignes permanentes permettant aux infirmiers et 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 prolongés; (dans une étude récente des établissements de soins prolongés canadiens, des taux accrus de vaccination ont été associés à un programme organisé par un seul employé non médecin, à l'intégration des divers aspects du programme dans des politiques écrites, à l'adoption d'une politique visant à obtenir dès l'admission un consentement valable pour les années ultérieures, et à l'administration automatique du vaccin aux résidents dont on ne peut joindre les tuteurs pour obtenir leur consentement<sup>(57)</sup>.)
- 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);
- 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;
- envoi de rappels électroniques aux médecins, 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 le patient porte sur lui;

- increased accessibility of immunization clinics to staff in institutions and community-based elderly, including implementation of mobile programs
- organized activities, such as vaccination fairs and competitions between institutions
- working with multicultural groups to plan and implement effective programs.

### Vaccination of HCWs

**In order to protect vulnerable patients in an outbreak situation, it is reasonable to exclude from direct patient care HCWs who develop confirmed or presumed influenza, and unvaccinated HCWs who are not on antiviral prophylaxis.**

Transmission of influenza between clinically or subclinically infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality<sup>(22,36)</sup>. In the absence of contraindications, refusal of HCWs to be immunized implies failure in their duty of care to their patients. Studies have demonstrated that HCWs who are ill with influenza frequently continue to work<sup>(22,24)</sup>. In a recent 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>(60)</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 due to 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>(23-25,36)</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>(25,28,60-62)</sup>.

### RECOMMENDATIONS FOR THE PROPHYLACTIC USE OF AMANTADINE

Amantadine hydrochloride is an antiviral agent that interferes with the replication cycle of type A (but not type B) influenza viruses. The following are recommendations for its use in prophylaxis. Use of amantadine for therapy of patients with influenza is not discussed in this statement.

At the time of writing of this statement, the only drug currently approved in Canada for the specific prophylaxis of influenza virus infections is amantadine hydrochloride. It is 70% to 90% effective in preventing illness caused by type A influenza viruses but is ineffective against type B strains. Because antiviral agents taken prophylactically may prevent illness but not subclinical infection, some persons who take these drugs may still develop immune responses that will protect them when they are exposed to antigenically-related viruses in later years. However, **amantadine prophylaxis should not replace annual influenza vaccination in groups for whom vaccine is recommended.**

Three (1.3%) of 224 influenza A field isolates received by the Canadian Science Centre for Human and Animal Health during the 1998-1999 season were found to be amantadine resistant; two of the three resistant virus isolates were from individuals who received amantadine (Dr. Y. Li, Bureau of Microbiology, Canadian Centre for Human and Animal Health, Winnipeg: personal communication, 2000). During the same season, a further 60 isolates were obtained from individuals involved in outbreaks, 75% of whom were given amantadine.

- amélioration de l'accès du personnel des établissements et des personnes âgées vivant dans la collectivité aux séances d'immunisation, notamment mise en oeuvre 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 oeuvre de programmes efficaces.

### Vaccination des travailleurs de la santé

**Pour protéger les patients vulnérables durant une écloison, il est raisonnable d'exclure des soins directs les employés qui développent une grippe confirmée ou présumée ainsi que les employés non vaccinés qui ne suivent pas un traitement prophylactique antiviral.**

La transmission de la grippe entre les travailleurs de la santé atteints d'une infection clinique ou infraclinique et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes<sup>(22,36)</sup>. En l'absence de contre-indications, l'employé qui refuse de se faire vacciner manque à son devoir de soigner ses patients. Des études ont démontré que les travailleurs de la santé atteints de la grippe continuaient souvent à travailler<sup>(22,24)</sup>. Dans une étude britannique récente, 59 % des membres du personnel soignant ayant eu une infection grippale sérologiquement confirmée ne pouvaient se rappeler avoir été malade, ce qui donne à penser que nombre d'entre eux ont une infection infraclinique<sup>(60)</sup>. Ces personnes ont continué à travailler, risquant ainsi de transmettre l'infection à leurs patients. De surcroît, l'absentéisme des travailleurs de la santé atteints de la grippe entraîne des coûts économiques excessifs et, dans certains cas, risque de mettre en péril la prestation des soins à cause de la rareté des employés de relève.

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>(23-25,36)</sup>. Les programmes de vaccination antigrippale à l'intention des travailleurs de la santé pourraient également se traduire par des économies et une réduction de l'absentéisme, plus ou moins importantes, selon divers facteurs dont l'existence de mesures visant à dissuader les employés de prendre des congés de maladie, la virulence de la souche et l'adéquation entre la souche infectante et le vaccin<sup>(25,28,60-62)</sup>.

### RECOMMANDATIONS QUANT À L'UTILISATION DE L'AMANTADINE À DES FINS PROPHYLACTIQUES

Le chlorhydrate d'amantadine est un agent antiviral qui inhibe la réplication du virus grippal de type A (mais pas du type B). Voici les recommandations concernant son utilisation à des fins prophylactiques. Son utilisation à des fins thérapeutiques chez les patients atteints de la grippe n'est pas abordée dans la présente déclaration.

Au moment de la rédaction de cette déclaration, le seul médicament approuvé au Canada pour la prophylaxie spécifique des infections à virus grippal est le chlorhydrate d'amantadine. Son taux d'efficacité contre la maladie provoquée par les virus grippaux de type A est de l'ordre de 70 % à 90 %, mais il est nul contre les souches de type B. 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, **l'amantadine ne doit pas remplacer le vaccin antigrippal annuel chez les personnes pour qui il est recommandé.**

Trois (1,3 %) des 224 isolats de souches naturelles de grippe A reçus par le Centre scientifique canadien de santé humaine et animale durant la saison 1998-1999 se sont révélés résistants à l'amantadine, dont deux provenaient de sujets qui avait reçu de l'amantadine (D' Y. Li, Bureau de microbiologie, Centre scientifique canadien de santé humaine et animale [Winnipeg] : communication personnelle, 2000). Au cours de la même saison, 60 autres isolats ont été obtenus de sujets touchés par des écloisions, dont 75 % avaient reçu de l'amantadine. Quinze (25 %) de ces 60 isolats résistaient au médicament. On a

Fifteen (25%) of the 60 isolates were amantadine resistant. Increased prevalence of amantadine resistance has been reported in families and within semi-closed settings including nursing homes<sup>(63-65)</sup>. Amantadine resistance is more likely to occur in populations where the drug is used for both prophylaxis and treatment, as opposed to prophylaxis alone<sup>(66)</sup>. **Failure to adequately 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>(66)</sup>.**

Amantadine prophylaxis may be used as follows:

- **For the control of influenza A outbreaks among high-risk residents of institutions. Consultation with the local medical officer of health is important in order to confirm that the circulating strain is type A.** Amantadine should be given to all residents who are not already ill with influenza, whether previously vaccinated or not, and to unvaccinated staff (see “Precautions” below). 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 for a minimum of 2 weeks, or until 1 week after the end of the outbreak.
- **As the sole agent for prophylaxis in people at high risk during an outbreak when vaccine is unavailable, contraindicated, or unlikely to be effective due to a shift in the antigenic composition of the outbreak strain.** In this case, prophylactic amantadine must be taken each day for the duration of influenza A activity in the community.
- **As an adjunct to late vaccination of people at high risk.** Amantadine should be continued for 2 weeks after appropriate vaccination is completed. For those who require two doses of vaccine (e.g. previously unvaccinated children), amantadine should be continued for 2 weeks after the second dose. Amantadine does not interfere with the antibody response to the vaccine.
- **As a supplement to vaccination in people at high risk expected to have an impaired immune response to vaccine.** This includes persons with HIV infection, especially those with advanced HIV disease. No data are available on possible interactions with other drugs used in the management of patients with HIV infection. Such patients should be monitored closely if amantadine is administered.
- **For unvaccinated people who provide care for people at high risk during an outbreak.** Amantadine prophylaxis should be continued until 2 weeks after the care provider has been vaccinated.

Factors including local epidemiology, potential side effects, concern regarding emergence of viral resistance, adherence to medication regimens, and cost may be considered in decisions regarding the duration of amantadine prophylaxis<sup>(66-68)</sup>.

Dosage recommendations for prophylaxis of influenza A infection with amantadine are presented in Table 2, but the package insert should be read for complete information. Any adjustments for renal function should be made **in addition** to adjustments for age. Particular caution should be paid to dosages in those > 65 years of age, among whom some degree of renal impairment is common. Dosages may be adjusted according to calculated or laboratory confirmed creatinine clearance. It should be noted that although Table 2 presents the recommended dosage schedule for amantadine prophylaxis, a few studies suggest that a prophylactic dose of 100 mg daily in those aged 10 to 64 years and in children weighing > 20 kg, who have normal renal function, may be as effective as the recommended dose of 200 mg daily<sup>(69-75)</sup>.

signalé une prévalence accrue de la résistance à l’amantadine dans les familles et dans les environnements semi-fermés, comme les maisons de santé<sup>(63-65)</sup>. La résistance est plus susceptible de survenir dans les populations qui consomment ce médicament à la fois à des fins prophylactiques et à des fins thérapeutiques, par opposition à des fins prophylactiques uniquement<sup>(66)</sup>. **Si l’on ne prend pas soin de bien isoler les patients des établissements recevant un traitement à l’amantadine, on accroît aussi la probabilité de la transmission de virus résistants capables d’émerger, ce qui en retour peut se traduire par le prolongement d’une épidémie ou une seconde vague épidémique<sup>(66)</sup>.**

La prophylaxie au chlorhydrate d’amantadine peut être utilisée aux fins suivantes :

- **Comme moyen de circonscrire une épidémie de grippe A dans un établissement où des sujets à risque élevé sont exposés. Il importe de consulter le médecin hygiéniste afin de confirmer que le virus en circulation est bien de type A.** L’amantadine doit alors être administrée à tous les résidents qui ne sont pas déjà malades, qu’ils aient été immunisés ou non, ainsi qu’aux membres du personnel non immunisés (voir la section «Mises en garde» ci-dessous). Il faut aussi envisager une prophylaxie pour les travailleurs de la santé, quel que soit leur état vaccinal, durant les éclosions causées par des souches de type A qui ne sont pas bien appariées au vaccin. La durée de la chimioprophylaxie devrait être de 2 semaines au moins ou jusqu’à 1 semaine après la fin de l’éclosion.
- **Comme seul agent prophylactique chez les personnes à risque élevé pendant une épidémie lorsque le vaccin n’est pas disponible, est contre-indiqué ou n’a guère de chances d’être efficace à cause d’une modification de la composition antigénique de la souche responsable de l’épidémie.** L’amantadine donnée en prophylaxie doit alors être prise chaque jour, aussi longtemps que sévit la grippe A dans la collectivité.
- **Comme traitement d’appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.** Une fois la vaccination terminée, l’amantadine doit être prise pendant encore 2 semaines. Les personnes qui doivent recevoir deux doses du vaccin (p. ex., les enfants qui n’ont jamais été vaccinés) doivent continuer de prendre de l’amantadine pendant 2 semaines après la seconde dose. L’amantadine n’inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.
- **Comme supplément à la vaccination chez les sujets à risque élevé susceptibles de présenter une réponse immunitaire insuffisante au vaccin.** Il s’agit notamment des personnes infectées par le VIH, en particulier celles qui souffrent d’une maladie caractéristique des stades avancés de l’infection. On ne dispose d’aucune donnée sur les interactions possibles avec d’autres médicaments utilisés dans le traitement des patients atteints d’une infection à VIH. Ces derniers devraient être surveillés de près si on leur administre de l’amantadine.
- **Comme agent administré aux personnes non vaccinées qui s’occupent à domicile de sujets à risque élevé pendant une épidémie.** L’amantadine en prophylaxie doit leur être administrée jusqu’à 2 semaines après leur vaccination.

Divers facteurs, comme l’épidémiologie locale, les effets secondaires potentiels, l’observance du traitement et le coût, peuvent être prise en considération au moment de prendre une décision concernant la durée de la prophylaxie à l’amantadine<sup>(66-68)</sup>.

Le tableau 2 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, chez qui une certaine insuffisance rénale est courante. La posologie peut être ajustée en fonction du taux de clairance de la créatinine calculé ou confirmé en laboratoire. Il est à noter que, malgré les recommandations du tableau 2 relatives à la prophylaxie à l’amantadine, quelques études donnent à penser qu’une posologie prophylactique de 100 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 pourrait être aussi efficace que la posologie recommandée de 200 mg par jour<sup>(69-75)</sup>.

While use of this dosing schedule, when properly adhered to, has been effective in controlling institutional influenza A outbreaks, the intermittent dosages may be confusing<sup>(76,77)</sup>. A proposed new daily dosage regimen, based on renal function, will be published this year in the *Canadian Journal of Infectious Diseases* (Dr. A. McGeer, Mount Sinai Hospital, Toronto: personal communication, 2000). 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.

Although they have not been licensed for prophylactic use in Canada at the time of writing of this statement, neuraminidase inhibitors have been used under study conditions for this purpose in institutional outbreaks<sup>(78-80)</sup>.

Table 2 Recommended amantadine hydrochloride prophylactic dosage by age and renal status		
Age	Dosage	
No renal impairment		
1-9 years <sup>a</sup>	5 mg/kg once daily, or divided twice daily; total daily dose not to exceed 150 mg	
10-64 years	200 mg once daily, or divided twice daily <sup>b,c</sup>	
65 years	100 mg once daily <sup>d</sup>	
Renal impairment		
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Dosage for those 10-64 years	Dosage for those ≥ 65 years
80 mL/min	100 mg twice daily	100 mg once daily
60-79 mL/min	Alternating daily doses of 200 mg and 100 mg	Alternating daily doses of 100 mg and 50 mg
40-59 mL/min	100 mg once daily	100 mg every 2 days
30-39 mL/min	200 mg twice weekly	100 mg twice weekly
20-29 mL/min	100 mg three times/week	50 mg three times/week
10-19 mL/min	Alternating weekly doses of 200 mg and 100 mg	Alternating weekly doses of 100 mg and 50 mg

<sup>a</sup> Use in children < 1 year of age 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 > 10 years of age 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 because side effects have been reported more frequently in the elderly.

**Calculation of estimated creatinine clearance:**  
 Male: 
$$\text{CrCl mL/min} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)}}{\text{serum creatinine (mol/L)} \times 0.81}$$
  
 Female: 
$$\text{CrCl mL/min} = 0.85 \times \text{CrCl (male)}$$

### Precautions

In otherwise healthy young adults 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 be more frequent in the older population unless a reduced dosage is used.

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<sup>(76,77)</sup>. Une nouvelle posologie quotidienne proposée, basée sur la fonction rénale, sera publiée cette année dans le *Journal canadien des maladies infectieuses* (Dr A. McGeer, Mount Sinai Hospital [Toronto] : communication personnelle, 2000). Les travailleurs de la santé et les planificateurs de 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.

Bien qu'ils n'aient pas été homologués pour un usage prophylactique au Canada au moment de la rédaction de cette déclaration, les inhibiteurs de la neuraminidase ont fait l'objet d'études à cette fin à l'occasion d'éclosions dans des établissements<sup>(78-80)</sup>.

Tableau 2 Posologie recommandée du chlorhydrate d'amantadine selon l'âge du sujet et la fonction rénale		
Âge	Posologie	
Aucune insuffisance rénale connue		
1 à 9 ans <sup>a</sup>	5 mg/kg jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 150 mg par jour	
10 à 64 ans	200 mg/jour en 1 ou 2 prises <sup>b,c</sup>	
65 ans	100 mg/jour <sup>d</sup>	
Insuffisance rénale connue		
Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Posologie pour les 10 à 64 ans	Posologie pour les ≥ 65 ans
80 mL/min	100 mg 2 fois par jour	100 mg 1 fois/jour
60-79 mL/min	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	100 mg 1 fois/jour	100 mg tous les 2 jours
30-39 mL/min	200 mg 2 fois/semaine	100 mg 2 fois/semaine
20-29 mL/min	100 mg 3 fois/semaine	50 mg 3 fois/semaine
10-19 mL/min	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> L'utilisation chez des enfants < 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 sujets souffrant d'un trouble épileptique, parce qu'une dose quotidienne de 200 mg risquerait d'accroître la fréquence des crises.  
<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 estimée de la créatinine :**  
 Homme : 
$$\text{ClCr mL/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique (mol/L)} \times 0,81}$$
  
 Femme : 
$$\text{ClCr mL/min} = 0,85 \times \text{ClCr (homme)}$$

### Mises en garde

Lorsque l'amantadine est administrée à des fins prophylactiques à des jeunes adultes en bonne santé, on signale 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.

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.

Amantadine is eliminated from plasma wholly by renal tubular secretion and glomerular filtration; it is not metabolized by the liver<sup>(69)</sup>. Therefore in people with reduced renal function, particularly the elderly, toxic levels can occur if the dosage is not reduced.

**Recommended prophylactic dosages by age and renal function are shown in Table 2.** In patients with dialysis-dependent renal failure, the half-life of amantadine is  $200 \pm 36$  hours<sup>(81)</sup>. It should be noted that the calculated creatinine clearance is reasonably accurate for those with a creatinine clearance  $> 40$  mL/min, and those with a stable serum creatinine and muscle mass. However the calculation becomes less accurate when these conditions are not met. In particular, 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 regarding dosage adjustments based on these considerations.

Amantadine dosage should be reduced in people with a seizure disorder in order to avoid the risk of increased frequency of seizures, and these individuals should be closely observed.

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, 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.

## References

1. Kilbourne ED, Arden NH. *Inactivated influenza*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders, 1999;531-51.
2. 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;342:232-39.
3. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et al. *The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children*. N Engl J Med 2000;342:225-31.
4. CDC. *Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections*. MMWR 1999;48(RR-14):1-9.
5. Glezen WP, Decker M, Perrotta D. *Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981*. Am Rev Respir Dis 1987;136:550-55.
6. Hak E, van Essen GA, Buskens E et al. *Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands*. J Epidemiol Community Health 1998;52:120-25.
7. Patriarca PA, Arden NH, Koplan J et al. *Prevention and control of type A influenza infections in nursing homes. Benefits and cost of four approaches using vaccination and amantadine*. Ann Intern Med 1987;107:732-40.
8. Pachucki CT, Pappas SAW, Fuller FV et al. *Influenza A among hospital personnel and patients. Implications for recognition, prevention and control*. Arch Intern Med 1989;149:77-80.
9. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. *Benefits of influenza vaccination for low, intermediate, and high-risk senior citizens*. Arch Intern Med 1998;158:1769-76.
10. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL et al. *Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes*. Epidemiol Infect 1997;119:335-41.
11. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE et al. *Influenza in children with cancer*. J Pediatr 1989;115:33-39.

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 épileptiques 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.

L'amantadine n'est pas métabolisée par le foie, mais éliminée complètement du plasma par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire<sup>(69)</sup>. 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 en prophylaxie selon l'âge du sujet et la fonction rénale est indiquée au tableau 2.** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui sont sous dialyse, la demi-vie de l'amantadine est de  $200 \pm 36$  heures<sup>(81)</sup>. Il convient de préciser que le calcul de la clairance de la créatinine est suffisamment exact dans le cas de ceux chez qui elle est  $> 40$  mL/min et ceux qui ont une créatinine sérique et une masse musculaire 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 créatinine sérique qui se trouve dans la plage des valeurs normales et une clairance de la créatinine estimée 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.

Il faut réduire la posologie chez les sujets atteints d'un trouble épileptique pour éviter de faire grimper le risque de crises et il convient d'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 et de la présence d'autres états morbides concomitants, 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.

## Références

1. Kilbourne ED, Arden NH. *Inactivated influenza*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia : WB Saunders, 1999;531-51.
2. 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;342:232-39.
3. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et coll. *The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children*. N Engl J Med 2000;342:225-31.
4. CDC. *Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections*. MMWR 1999;48(RR-14):1-9.
5. Glezen WP, Decker M, Perrotta D. *Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981*. Am Rev Respir Dis 1987;136:550-55.
6. Hak E, van Essen GA, Buskens E et coll. *Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands*. J Epidemiol Community Health 1998;52:120-25.
7. Patriarca PA, Arden NH, Koplan J et coll. *Prevention and control of type A influenza infections in nursing homes. Benefits and cost of four approaches using vaccination and amantadine*. Ann Intern Med 1987;107:732-40.
8. Pachucki CT, Pappas SAW, Fuller FV et coll. *Influenza A among hospital personnel and patients. Implications for recognition, prevention and control*. Arch Intern Med 1989;149:77-80.
9. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. *Benefits of influenza vaccination for low, intermediate, and high-risk senior citizens*. Arch Intern Med 1998;158:1769-76.
10. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes*. Epidemiol Infect 1997;119:335-41.
11. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE et coll. *Influenza in children with cancer*. J Pediatr 1989;115:33-39.

12. Couch RB, Englund JA, Whimbey E. *Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons*. Am J Med 1997;102:2-9.
13. Fraund S, Wagner D, Pethig K et al. *Influenza vaccination in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 1999;18:220-25.
14. Burbach G, Bienzle U, Stark K et al. *Influenza vaccination in liver recipients*. Transplantation 1999;67:753-55.
15. Brydak LB, Calbecka M. *Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders*. Leuk Lymphoma 1999;32:369-74.
16. McFarland E. *Immunizations for the immunocompromised child*. Pediatr Ann 1999;28:487-96.
17. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB et al. *Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 1999;131:430-33.
18. Fuller JD, Craven DE, Steger KA et al. *Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response*. Clin Infect Dis 1999;28:541-47.
19. Couch RB. *Editorial response: influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection*. Clin Infect Dis 1999;28:548-51.
20. Miller J, Tam T, Afif MA et al. *Influenza A outbreak on a cruise ship*. CDR 1998;24:9-10.
21. El-Sheikh SM, El-Assouli SM, Mohammed KA et al. *Bacteria and viruses that cause respiratory tract infections during the pilgrimage (Haj) season in Makkah, Saudi Arabia*. Trop Med Int Health 1998;3:205-09.
22. Munoz FM, Campbell J, Atmar RL et al. *Influenza A virus outbreak in a neonatal intensive care unit*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:811-15.
23. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et al. *Influenza vaccination of health-care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients*. J Infect Dis 1997;175:1-6.
24. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
25. 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.
26. Grotto I, Mandel Y, Green MS et al. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
27. Nichol KL, Lind A, Margolis KL et al. *The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults*. N Engl J Med 1995;333:889-93.
28. Saxen H, Virtanen M. *Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:779-83.
29. Leighton L, Williams M, Auberg D et al. *Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace*. Occup Med Oxf 1996;46:146-50.
30. CDC. *Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. MMWR 1997;46(No. RR-18):24.
31. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children*. Pediatrics 1999;103:e73.
32. Poland GA, Breese Hall C. *Influenza immunization of schoolchildren: can we interrupt community epidemics?* Pediatrics 1999;103:1280-82.
33. Patriarca PA, Strikas RA. *Influenza vaccine for healthy adults?* N Engl J Med 1995;333:933-34.
34. Small PA, Bender BS. *Vaccination against influenza in healthy adults*. N Engl J Med 1996;339:402-03. Letter.
35. McIntosh K, Liu T. *Is it time to give influenza vaccine to healthy infants?* N Engl J Med 2000;342:275-76. Editorial.
36. CDC. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2000;49(No. RR-3):1-38.
37. Chapman GB, Coups EJ. *Predictors of influenza vaccine acceptance among healthy adults*. Prev Med 1999;29:249-62.
38. Zimmerman RK. *Lowering the age for routine influenza vaccination to 50 years: AAFP leads in the nation in influenza vaccine policy*. Am Fam Physician 1999;60:2061-70.
39. Walker FJ, Singleton JA, Greby SM et al. *Influenza and pneumococcal vaccination of adults aged 18-64 years, United States, 1995*. Presented at the 33rd National Immunization Conference, 1999. Dallas, Texas. Abstract.
40. Clover R. *Influenza vaccine for adults 50 to 64 years of age*. Am Fam Physician 1999;60:1921-22.
41. Deinhard AS, Ogburn P. *A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome*. Am J Obstet Gynecol 1981;140:240-45.
42. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1959;78:1172-75.
43. Collins SD. *Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928-1929 with comparative data for the epidemic of 1918-1919*. Public Health Rep 1931;46:1909.
12. Couch RB, Englund JA, Whimbey E. *Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons*. Am J Med 1997;102:2-9.
13. Fraund S, Wagner D, Pethig K et coll. *Influenza vaccination in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 1999;18:220-25.
14. Burbach G, Bienzle U, Stark K et coll. *Influenza vaccination in liver recipients*. Transplantation 1999;67:753-55.
15. Brydak LB, Calbecka M. *Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders*. Leuk Lymphoma 1999;32:369-74.
16. McFarland E. *Immunizations for the immunocompromised child*. Pediatr Ann 1999;28:487-96.
17. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB et coll. *Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 1999;131:430-33.
18. Fuller JD, Craven DE, Steger KA et coll. *Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response*. Clin Infect Dis 1999;28:541-47.
19. Couch RB. *Editorial response: influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection*. Clin Infect Dis 1999;28:548-51.
20. Miller J, Tam T, Afif MA et coll. *Écllosion de grippe de type A sur un bateau de croisière*. RMTC 1998;24:9-10.
21. El-Sheikh SM, El-Assouli SM, Mohammed KA et coll. *Bacteria and viruses that cause respiratory tract infections during the pilgrimage (Haj) season in Makkah, Saudi Arabia*. Trop Med Int Health 1998;3:205-09.
22. Munoz FM, Campbell J, Atmar RL et coll. *Influenza A virus outbreak in a neonatal intensive care unit*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:811-15.
23. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et coll. *Influenza vaccination of health-care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients*. J Infect Dis 1997;175:1-6.
24. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
25. 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.
26. Grotto I, Mandel Y, Green MS et coll. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
27. Nichol KL, Lind A, Margolis KL et coll. *The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults*. N Engl J Med 1995;333:889-93.
28. Saxen H, Virtanen M. *Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:779-83.
29. Leighton L, Williams M, Auberg D et coll. *Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace*. Occup Med Oxf 1996;46:146-50.
30. CDC. *Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. MMWR 1997;46(No. RR-18):24.
31. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children*. Pediatrics 1999;103:e73.
32. Poland GA, Breese Hall C. *Influenza immunization of schoolchildren: can we interrupt community epidemics?* Pediatrics 1999;103:1280-82.
33. Patriarca PA, Strikas RA. *Influenza vaccine for healthy adults?* N Engl J Med 1995;333:933-34.
34. Small PA, Bender BS. *Vaccination against influenza in healthy adults*. N Engl J Med 1996;339:402-03. Lettre.
35. McIntosh K, Liu T. *Is it time to give influenza vaccine to healthy infants?* N Engl J Med 2000;342:275-76. Éditorial.
36. CDC. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2000;49(No. RR-3):1-38.
37. Chapman GB, Coups EJ. *Predictors of influenza vaccine acceptance among healthy adults*. Prev Med 1999;29:249-62.
38. Zimmerman RK. *Lowering the age for routine influenza vaccination to 50 years: AAFP leads in the nation in influenza vaccine policy*. Am Fam Physician 1999;60:2061-70.
39. Walker FJ, Singleton JA, Greby SM et coll. *Influenza and pneumococcal vaccination of adults aged 18-64 years, United States, 1995*. Presented at the 33rd National Immunization Conference, 1999. Dallas, Texas. Abstrait.
40. Clover R. *Influenza vaccine for adults 50 to 64 years of age*. Am Fam Physician 1999;60:1921-22.
41. Deinhard AS, Ogburn P. *A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome*. Am J Obstet Gynecol 1981;140:240-45.
42. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1959;78:1172-75.
43. Collins SD. *Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928-1929 with comparative data for the epidemic of 1918-1919*. Public Health Rep 1931;46:1909.

44. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza*. JAMA 1961;176:776.
45. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. *Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics*. Public Health Rep 1986;101:205-11.
46. 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.
47. Aoki FY, 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.
48. Nichol K, Margolis KL, Lind A et al. *Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults*. Arch Intern Med 1996;156:1546-50.
49. Bedard P-M, Gascon G. *Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination*. Can J Allergy Clin Immun 1999;4:405-06.
50. Mader R, Narendran A, Lewtas J et al. *Systemic vasculitis following influenza vaccination – report of three cases and literature review*. J Rheumatol 1993;20:1429-31.
51. 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;339:1797-1802.
52. 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.
53. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*. 5th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada, 1998. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. No. H49-8/1998E.)
54. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et al. *Immunization of non-institutionalized adults – Quebec (as of May 30, 1996)*. CCDR 1996;22:177-82.
55. DeWals P, Carboneau 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.
56. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:189-94.
57. McArthur MA, Simor AE, Campbell B et al. *Influenza vaccination in long term care facilities: structuring programs for success*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:499-503.
58. Fowles JB, Beebe TJ. *Failure to immunize the elderly: a systems problem or a statement of personal values?* Jt Comm J Qual Improv 1998;24:704-10.
59. Nichol KL, MacDonald R, Hauge M. *Factors associated with influenza and pneumococcal vaccination behaviour among high risk adults*. J Gen Intern Med 1996;11:673-77.
60. 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.
61. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
62. 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.
63. Mast EE, Harmon MW, Gravenstein S et al. *Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A(H3N2)*. Am J Epidemiol 1991;134:988-97.
64. Houck P, Hemphill M, LaCroix S et al. *Amantadine-resistant influenza A in nursing homes: identification of a resistant virus prior to drug use*. Arch Intern Med 1995;155:533-37.
65. Degelau J, Somani SK, Cooper SL et al. *Amantadine-resistant influenza A in a nursing facility*. Arch Intern Med 1992;152:390-92.
66. 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.
67. CDC. *Influenza*. In: Friede A, O'Carroll PW, Nicola RM et al., eds. *Prevention guidelines. A guide for action*. Baltimore MD: Williams and Wilkins, 1997;532.
68. 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.
69. Aoki F. *Amantadine and rimantadine*. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
70. Rose HJ. *Use of amantadine in influenza: a second report*. J Roy Coll Gen Pract 1983;33:651-53.
71. Payler DK, Purdham PA. *Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school*. Lancet 1984;1:502-04.
72. Reuman PD, Bernstein DI, Keefer MC et al. *Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A*. Antiviral Res 1989;11:27-40.
44. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza*. JAMA 1961;176:776.
45. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. *Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics*. Public Health Rep 1986;101:205-11.
46. 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.
47. Aoki FY, 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.
48. Nichol K, Margolis KL, Lind A et coll. *Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults*. Arch Intern Med 1996;156:1546-50.
49. Bedard P-M, Gascon G. *Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination*. Can J Allergy Clin Immun 1999;4:405-06.
50. Mader R, Narendran A, Lewtas J et coll. *Systemic vasculitis following influenza vaccination – report of three cases and literature review*. J Rheumatol 1993;20:1429-31.
51. 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;339:1797-1802.
52. 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.
53. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*. 5<sup>e</sup> édition, Ottawa (Ontario) : Santé Canada, 1998. (Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, N<sup>o</sup> de cat. H49-8/1998F.)
54. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et coll. *Enquête sur l'immunisation de la population adulte non institutionnalisée – Québec (au 30 mai 1996)*. RMTCC 1996;22:177-82.
55. DeWals P, Carboneau 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.
56. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:189-94.
57. McArthur MA, Simor AE, Campbell B et coll. *Influenza vaccination in long term care facilities: structuring programs for success*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:499-503.
58. Fowles JB, Beebe TJ. *Failure to immunize the elderly: a systems problem or a statement of personal values?* Jt Comm J Qual Improv 1998;24:704-10.
59. Nichol KL, MacDonald R, Hauge M. *Factors associated with influenza and pneumococcal vaccination behaviour among high risk adults*. J Gen Intern Med 1996;11:673-77.
60. 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.
61. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
62. 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.
63. Mast EE, Harmon MW, Gravenstein S et coll. *Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A(H3N2)*. Am J Epidemiol 1991;134:988-97.
64. Houck P, Hemphill M, LaCroix S et coll. *Amantadine-resistant influenza A in nursing homes: identification of a resistant virus prior to drug use*. Arch Intern Med 1995;155:533-37.
65. Degelau J, Somani SK, Cooper SL et coll. *Amantadine-resistant influenza A in a nursing facility*. Arch Intern Med 1992;152:390-92.
66. 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.
67. CDC. *Influenza*. Dans : Friede A, O'Carroll PW, Nicola RM et coll., eds. *Prevention guidelines. A guide for action*. Baltimore MD : Williams and Wilkins, 1997;532.
68. 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.
69. Aoki F. *Amantadine and rimantadine*. Dans : Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford : Blackwell Science 1998;457-76.
70. Rose HJ. *Use of amantadine in influenza: a second report*. J Roy Coll Gen Pract 1983;33:651-53.
71. Payler DK, Purdham PA. *Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school*. Lancet 1984;1:502-04.
72. Reuman PD, Bernstein DI, Keefer MC et coll. *Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A*. Antiviral Res 1989;11:27-40.

73. Sears SD, Clements M. *Protective efficacy of low-dose amantadine in adults challenged with wild-type influenza A virus*. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1470-73.
74. Smorodintsev AA, Karpuchin GI, Zlydnikov DM et al. *The prospect of amantadine for prevention of influenza A in humans (effectiveness of amantadine during influenza A2/Hong Kong epidemics in January-February 1969 in Leningrad)*. Ann NY Acad Sci 1970;173:44-73.
75. Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiseleva AM et al. *Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza*. JAMA 1970;213:1448-54.
76. Tamblin SE. *Influenza control in long term care facilities: the Perth County experience*. Options for the Control of Influenza III, May 4-9, 1996, Cairns, Australia. Abstract R4-7.
77. Nichol KL, Tamblin SE. *Clinical and public health aspects of influenza control*. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RE, eds. *Options for the control of influenza III*. Elsevier Science B.V. 1996:149-50.
78. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J et al. *Utility of zanamivir for the treatment and prophylaxis of concomitant influenza A and B infection in a complex continuing care and medical rehabilitation population*. In: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 26, 1999, San Francisco CA. Washington DC: American Society for Microbiology, 1999:637. Abstract 1701.
79. Lee C, Loeb M, Phillips A et al. *Use of zanamivir to control an outbreak of influenza A*. In: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 26, 1999, San Francisco CA. Washington DC: American Society for Microbiology, 1999:421. Abstract 283.
80. Schilling M, Povinelli L, Krause P et al. *Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks*. Vaccine 1998;16:1771-74.
81. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et al. *Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function*. Ann Int Med 1981;94:454-58.
73. Sears SD, Clements M. *Protective efficacy of low-dose amantadine in adults challenged with wild-type influenza A virus*. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1470-73.
74. Smorodintsev AA, Karpuchin GI, Zlydnikov DM et coll. *The prospect of amantadine for prevention of influenza A in humans (effectiveness of amantadine during influenza A2/Hong Kong epidemics in January-February 1969 in Leningrad)*. Ann NY Acad Sci 1970;173:44-73.
75. Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiseleva AM et coll. *Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza*. JAMA 1970;213:1448-54.
76. Tamblin SE. *Influenza control in long term care facilities: the Perth County experience*. Options for the Control of Influenza III, May 4-9, 1996, Cairns, Australia. Abstract R4-7.
77. Nichol KL, Tamblin SE. *Clinical and public health aspects of influenza control*. Dans : Brown LE, Hampson AW, Webster RE, eds. *Options for the control of influenza III*. Elsevier Science B.V. 1996:149-50.
78. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J et coll. *Utility of zanamivir for the treatment and prophylaxis of concomitant influenza A and B infection in a complex continuing care and medical rehabilitation population*. Dans : Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 26, 1999, San Francisco CA. Washington DC : American Society for Microbiology, 1999:637. Abstract 1701.
79. Lee C, Loeb M, Phillips A et coll. *Use of zanamivir to control an outbreak of influenza A*. Dans : Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 26, 1999, San Francisco CA. Washington DC : American Society for Microbiology, 1999:421. Abstract 283.
80. Schilling M, Povinelli L, Krause P et coll. *Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks*. Vaccine 1998;16:1771-74.
81. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et coll. *Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function*. Ann Int Med 1981;94:454-58.

**Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.**

Health Canada

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. Health 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.

Scientific Advisors	Dr. John Spika	(613) 957-4243
	Dr. Fraser Ashton	(613) 957-1329
Editor-in-Chief	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Assistant Editor	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Desktop Publishing	Robert Friedman	

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief, Laboratory Centre for Disease Control, Tunney's Pasture, Address Locator 0602C2, Ottawa, Ontario K1A 0L2.

To subscribe to this publication, please contact:

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

Annual subscription: \$83.00 (plus applicable taxes) in Canada; \$109 (U.S.) outside Canada.

© Minister of Health 1999 (On-line) ISSN 1481-8531  
Publications Mail Agreement No. 1437887

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc>. It can also be accessed at any time from any fax machine using LCDC's FAXlink Service by calling 1-613-941-3900.

**Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.**

Santé Canada

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. Santé 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.

Conseillers scientifiques :	Dr John Spika	(613) 957-4243
	Dr Fraser Ashton	(613) 957-1329
Rédactrice en chef :	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Rédactrice adjointe :	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Éditique :	Robert Friedman	

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à la Rédactrice en chef, Laboratoire de lutte contre la maladie, pré Tunney, Indice à l'adresse : 0602C2, Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :

Association médicale canadienne	N° de téléphone :	(613) 731-8610 Poste 2307
Centre des services aux membres		ou (888) 855-2555
1867 promenade Alta Vista	FAX :	(613) 236-8864
Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6		

Abonnement annuel : 83 \$ (et frais connexes) au Canada; 109 \$ US à l'étranger.

© Ministre de la Santé 1999 (En direct) ISSN 1481-8531  
Poste-publications n° de la convention 1437887

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc>. On peut y accéder également d'un télécopieur, à toute heure, en utilisant le service FAXlink du LLMC en composant le 1-613-941-3900.