

CCDR  RMTC

1 August 2002 • Volume 28 • ACS-5

le 1^{er} août 2002 • Volume 28 • DCC-5

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)*****STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION
FOR THE 2002-2003 SEASON****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 2002-2003 season. The present statement contains new information on influenza epidemiology, diagnosis and control. Further information on vaccine-associated adverse events during the 2001-2002 season, as well as the results of studies focusing on the oculorespiratory syndrome (ORS), and recommendations regarding the immunization of individuals who have previously experienced ORS, will be published in an upcoming issue of CCDR.

In Canada, two available measures can reduce the impact of influenza: immunoprophylaxis with inactivated (killed-virus) vaccine and chemoprophylaxis or therapy with influenza-specific antiviral drugs (amantadine and neuraminidase inhibitors). At the time of writing of this statement, neuraminidase inhibitors have been

* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. A. King (Executive Secretary), J. Rendall (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. B. Tan, A. Zierler.

Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. R. Massé (CCMOH), K. Pielak (CNCI), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson, (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC), Dr. A. McCarthy (CIDS).

Ex-Officio Representatives: Dr. M. Dawar (FNIHB), Dr. L. Palkonyay (BGTD), Dr. T. Tam (CIDPC).

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

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*****DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE
POUR LA SAISON 2002-2003****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 2002-2003. La présente déclaration contient de nouveaux renseignements sur l'épidémiologie et le diagnostic de la grippe ainsi que sur la lutte contre cette maladie. Nous publierons dans un prochain numéro du RMTC d'autres renseignements sur les effets secondaires associés au vaccin observés au cours de la saison d'immunisation 2001-2002 de même que les résultats d'études portant sur le syndrome oculo-respiratoire (SOR) et des recommandations concernant l'immunisation des personnes ayant déjà présenté un SOR.

Il existe au Canada deux mesures qui permettent de réduire les effets de la grippe : l'immunoprophylaxie au moyen du vaccin inactivé (virus tué) et la chimioprophylaxie ou le traitement par des médicaments antiviraux spécifiques contre la grippe (amantadine et inhibiteurs de la neuraminidase). Au moment de la rédaction de la présente déclaration, les inhibiteurs de la

* **Membres :** D^e V. Marchessault (président), D^e A. King (secrétaire générale), J. Rendall (secrétaire administrative), D^e I. Bowmer, D^e G. De Serres, D^e S. Dobson, D^e J. Embree, D^e I. Gemmill, D^e J. Langley, D^e A. McGeer, D^e P. Orr, D^e B. Tan, A. Zierler.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^e J. Carsley (ACSP), D^e V. Lentini (DDN), D^e M. Douville-Fradet (CCE), D^e T. Freeman (CMFC), D^e R. Massé (CCMOH), K. Pielak (CNCI), D^e J. Salzman (CCMTMV), D^e L. Samson, (SCP), D^e D. Scheifele (CAIRE), D^e M. Wharton (CDC), D^e A. McCarthy (SCMI).

Représentants d'office : D^e M. Dawar (DGSPNI), D^e L. Palkonyay (DPBTG), D^e T. Tam (CPCMI).

† Cette déclaration a été préparée par la D^e P. Orr et approuvée par le CCNI.



licensed for therapy, but not for chemoprophylaxis against influenza in Canada. **Vaccination of persons at high risk each year before the influenza season is currently the most effective measure for reducing the impact of influenza.**

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.

During the 2001-2002 influenza season, national surveillance indicators, (laboratory surveillance and provincial and territorial activity level reporting), showed that influenza activity reached a peak during the last 2 weeks of March, 2002 (weeks 12 and 13). During the 1999-2000 and the 2000-2001 influenza seasons, peak activity occurred earlier, at the end of December (week 52) and at the end of February (week 7) respectively. During the 2001-2002 season, increased laboratory-confirmed influenza activity began in Quebec at the end of December (week 52), reaching a peak in that province at the beginning of February (week 5). Ontario reported a peak in influenza activity in week 10, and other areas of Canada (Atlantic provinces, the Prairie provinces and British Columbia) reported peak laboratory-confirmed influenza activity at the end of March (weeks 12 and 13). Sentinel physicians reported 19 to 58 visits for influenza-like illness (ILI) per 1,000 patient visits per week, which is at or below the weekly average for the preceding five influenza seasons. Only three provinces, Nova Scotia, Prince Edward Island and Saskatchewan, reported widespread influenza activity for ≥ 1 week.

Influenza A predominated in the 2001-2002 season in all provinces and territories. Ontario reported a significantly greater proportion of their isolates as influenza B as compared to other provinces and territories (30.7% vs. 0% to 6.5%). Between 26 August 2001 and 27 April 2002, the Centre for Infectious Disease Prevention and Control (CIDPC) received reports on 48,123 laboratory tests for influenza; 6,432 (13.4%) of tests were confirmed positive for influenza; of those, 5,584 (88.4%) were identified as influenza A and 743 (11.6%) as influenza B. Of the influenza B identifications, the majority (88%) were from Ontario.

From 4 October, 2001 through 24 April, 2002, the National Microbiology Laboratory (NML) antigenically characterized 452 influenza viruses received from provincial and hospital laboratories: 310 (68.6%) influenza A (H3N2) viruses, 18 (4.0%) influenza A (H1) viruses, and 124 (27.4%) influenza B viruses. The influenza A (H3N2) viruses were similar to the 2001-2002 northern hemisphere vaccine strain A/Panama/2007/99 (H3N2). Antigenic and genetic analyses of the influenza A (H3N2) isolates did not reveal the emergence of a representative new antigenic variant.

neuraminidase avaient été homologués pour le traitement, mais non pour la chimioprophylaxie contre la grippe au Canada. **La vaccination annuelle des personnes à risque élevé avant la saison grippale constitue actuellement le meilleur moyen de réduire les effets de la grippe.**

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

Durant la saison grippale 2001-2002, les indicateurs de surveillance nationaux (surveillance en laboratoire et rapports sur l'activité dans les provinces et territoires) ont montré que l'activité du virus de la grippe avait atteint un sommet au cours des 2 dernières semaines de mars 2002 (semaines 12 et 13). Durant les saisons grippales 1999-2000 et 2000-2001, l'activité maximale avait été observée plus tôt, c'est-à-dire à la fin de décembre (semaine 52) et à la fin de février (semaine 7), respectivement. Au Québec, durant la saison 2001-2002, une augmentation de l'activité grippale confirmée en laboratoire a commencé à se manifester à la fin de décembre (semaine 52), et le sommet a été atteint au début de février (semaine 5). En Ontario, on a signalé un pic de l'activité grippale durant la semaine 10, et, dans d'autres régions du Canada (provinces de l'Atlantique, provinces des Prairies et Colombie-Britannique), l'activité grippale maximale confirmée en laboratoire a été observée à la fin de mars (semaines 12 et 13). Les médecins sentinelles ont signalé 19 à 58 consultations pour des affections pseudo-grippales pour 1 000 consultations de patients par semaine, ce qui est équivalent ou inférieur à la moyenne hebdomadaire des cinq saisons grippales précédentes. Seules trois provinces, la Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et la Saskatchewan, ont déclaré une activité grippale importante pendant ≥ 1 semaine.

Le virus grippal de type A a prédominé durant la saison 2001-2002 dans l'ensemble des provinces et territoires. En Ontario, on a signalé une proportion beaucoup plus grande d'isolats du virus grippal B que dans les autres provinces et les territoires (30,7 % c. 0 % à 6,5 %). Entre le 26 août 2001 et le 27 avril 2002, le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI) a reçu 48 123 rapports d'analyses de laboratoire pour les virus grippaux; 6 432 rapports (13,4 %) étaient positifs, et le virus grippal A avait été identifié à 5 584 reprises (88,4 %), comparativement à 743 (11,6 %) pour le virus grippal B. La majorité des isolats identifiés comme appartenant au type B (88 %) provenaient de l'Ontario.

Entre le 4 octobre 2001 et le 24 avril 2002, le Laboratoire national de microbiologie (LNM) a procédé à la caractérisation antigénique de 452 isolats de virus de la grippe envoyés par des laboratoires provinciaux et hospitaliers : 310 (68,6 %) isolats A (H3N2), 18 (4,0 %) isolats A (H1) et 124 (27,4 %) isolats B. Les virus grippaux A (H3N2) étaient semblables à la souche vaccinale A/Panama/2007/99 (H3N2) utilisée en 2001-2002 dans l'hémisphère nord. Les analyses antigéniques et génétiques des isolats du virus grippal A (H3N2) n'ont pas révélé l'émergence d'un nouveau variant antigénique représentatif.

Of the 18 influenza A (H1) isolates identified antigenically, one was influenza A (H1N1) and 17 (94.4%) were characterized by genetic analysis to be a new strain of influenza A (H1N2). The H1N2 viruses were identified from clinical specimens collected in Alberta (five), Saskatchewan (two) and Manitoba (two), from December 2001 through March 2002. Influenza A (H1N2) viruses have been previously identified in other areas of the world. Between December 1988 and March 1989, a number of these influenza A (H1N2) viruses were identified in China, but the virus did not spread further. The recent H1N2 strain appears to have resulted from the reassortment of the genes of the currently circulating influenza A (H1N1) and A (H3N2) subtypes. The hemagglutinins of the new H1N2 viruses are antigenically and genetically similar to that of the A/New Caledonia/20/99 (H1N1) vaccine strain and the neuraminidases are similar to that of the A/Panama/2007/99 (H3N2) vaccine strain.

Influenza B viruses currently circulating in humans worldwide can be divided into two antigenically and genetically distinct lineages, represented by the reference strains B/Yamagata/16/88 and B/Victoria/2/87. The B component of the 2001-2002 influenza vaccine, B/Sichuan/379/99, belongs to the B/Yamagata lineage. Viruses of the B/Yamagata lineage have circulated widely and accounted for the majority of isolates in most countries since 1990. In contrast, viruses belonging to the B/Victoria lineage had not been identified outside of Asia since 1991. Since March 2001, B/Victoria lineage viruses were identified for the first time in a decade in Canada, the United States (U.S.) and other countries including Italy, Netherlands, Norway, Philippines, India, and Oman. The first isolation of a B/Victoria lineage virus in Canada in recent years was from a Quebec resident who had travelled to Asia during March 2001. Of the 124 influenza B isolates characterized antigenically by NML this season to date, 120 (96.7%) belonged to the B/Victoria lineage and four belonged to the B/Yamagata lineage. The four B/Yamagata lineage viruses were similar to the 2001-2002 vaccine strain and the B/Victoria lineage viruses were antigenically distinct from the vaccine strain.

Influenza activity in the northern hemisphere was initially reported during the 2nd week of October 2001, with increasing activity from November 2001 through March 2002. Worldwide, during the same period, A (H3N2), A (H1N1), A (H1N2) and B viruses co-circulated. Influenza A viruses predominated in some countries while influenza B viruses predominated in others. Countries in the Americas, Asia, Europe and Oceania reported outbreaks of both influenza A (H3N2) and influenza B. Japan reported outbreaks of influenza A (H1N1) in late December and A (H1N1) viruses were isolated sporadically in Asia, Europe, North America, and Oceania.

Worldwide, the majority of recent influenza A (H3N2) isolates were antigenically similar to A/Moscow/10/99-like viruses. Most influenza (H1N1) isolates were antigenically similar to A/New Caledonia/20/99-like viruses. Several countries, including Egypt, France, India, Israel, the United Kingdom, Canada and the U.S. reported sporadic cases and outbreaks of influenza A (H1N2) viruses. These A (H1N2) viruses are reassortants with hemagglutinins that are antigenically and genetically similar to that of the A/New Caledonia/20/99 (H1N1) and their neuraminidases are similar to that of the A/Moscow/10/99-like viruses. Vaccines containing A/Moscow/10/99-like (including A/Panama/2007/99) and A/New Caledonia/20/99-like antigens are expected to provide adequate protection against current circulating A (H3N2), A (H1N1) and A (H1N2) influenza viruses. Influenza B viruses circulated widely

Parmi les 18 isolats du virus A (H1) ayant subi une analyse antigénique, un était du sous-type A (H1N1) et 17 (94,4 %) ont été identifiés comme étant une nouvelle souche du virus A (H1N2) à la suite d'une caractérisation génétique. Les virus (H1N2) ont été identifiés à partir d'échantillons cliniques prélevés en Alberta (cinq), en Saskatchewan (deux) et au Manitoba (deux) entre décembre 2001 et mars 2002. Des virus de la grippe A (H1N2) avaient été identifiés auparavant dans d'autres parties du monde. Entre décembre 1988 et mars 1989, un certain nombre de ces virus A (H1N2) ont été trouvés en Chine, mais la souche ne s'est pas propagée davantage. La souche H1N2 apparue récemment semble résulter d'un réassortiment génique des virus A (H1N1) et A (H3N2) présentement en circulation. L'hémagglutinine du nouveau virus H1N2 est semblable aux points de vue antigénique et génétique à celle de la souche vaccinale A/New Caledonia/20/99 (H1N1), et la neuraminidase est similaire à celle de la souche vaccinale A/Panama/2007/99 (H3N2).

Les virus grippaux B qui circulent actuellement parmi les humains dans le monde peuvent être divisés en deux lignées antigéniques et génétiques distinctes représentées par les souches de référence B/Yamagata/16/88 et B/Victoria/2/87. Le composant B du vaccin antigrippal de 2001-2002, B/Sichuan/379/99, appartient à la lignée B/Yamagata. Les virus de la lignée B/Yamagata ont beaucoup circulé et comptent pour la majorité des isolats dans la plupart des pays depuis 1990. En revanche, les virus appartenant à la lignée B/Victoria n'ont pas été isolés à l'extérieur de l'Asie depuis 1991. Depuis mars 2001, des virus de la lignée B/Victoria ont été identifiés pour la première fois en 10 ans au Canada, aux États-Unis et dans d'autres pays, dont l'Italie, les Pays-Bas, la Norvège, les Philippines, l'Inde et l'Oman. Le premier virus de la lignée B/Victoria isolé au Canada ces dernières années provenait d'un résident du Québec qui avait voyagé en Asie en mars 2001. Parmi les 124 isolats du virus grippal B caractérisés au point de vue antigénique par le LNM durant la présente saison à ce jour, 120 (96,7 %) appartenaient à la lignée B/Victoria et quatre, à la lignée B/Yamagata. Les quatre virus de la lignée B/Yamagata étaient semblables à la souche vaccinale utilisée en 2001-2002, et les virus de la lignée B/Victoria étaient différents du point de vue antigénique de la souche vaccinale.

Dans l'hémisphère nord, l'activité grippale a tout d'abord été signalée durant la deuxième semaine d'octobre 2001, et elle s'est accrue de novembre 2001 à mars 2002. À l'échelle mondiale, durant la même période, les virus A (H3N2), A (H1N1), A (H1N2) et B ont circulé en même temps. Les virus grippaux de type A ont prédominé dans certains pays et les virus de type B, dans d'autres. Des pays des Amériques, d'Asie, d'Europe et d'Océanie ont signalé des épidémies causées par les virus de type A (H3N2) et de type B. Le Japon a déclaré des épidémies de grippe dues à la souche A (H1N1) vers la fin de décembre, et des virus du type A (H1N1) ont été isolés de manière sporadique en Asie, en Europe, en Amérique du Nord et en Océanie.

À l'échelle mondiale, sur le plan antigénique, la majorité des isolats récents du virus A (H3N2) étaient semblables aux virus apparentés au sous-type A/Moscow/10/99, et la plupart des isolats (H1N1) étaient similaires aux virus apparentés au sous-type A/New Caledonia/20/99. Plusieurs pays, dont l'Égypte, la France, l'Inde, Israël, le Royaume-Uni, le Canada et les États-Unis, ont signalé des cas sporadiques et des éclosions de grippe causée par les virus A (H1N2). Ces derniers sont réassortis avec des hémagglutinines antigéniquement et génétiquement semblables à celles de la souche A/New Caledonia/20/99 (H1N1), et leurs neuraminidases sont analogues à celles des virus apparentés au sous-type A/Moscow/10/99. Les vaccins contenant les antigènes apparentés aux sous-types A/Moscow/10/99 (y compris A/Panama/2007/99) et A/New Caledonia/20/99 devraient fournir une protection adéquate contre les virus A (H3N2), A (H1N1) et A (H1N2) actuellement en circulation. Les virus grippaux B ont beaucoup circulé et ont été à

causing outbreaks and sporadic cases in both the northern and southern hemisphere. Many isolates were antigenically similar to B/Sichuan/379/99. However, an increasing number of countries in Europe, North America and Asia reported B/Hong Kong/330/01-like viruses belonging to the B/Victoria/2/87 lineage. Current vaccines containing antigens of B/Sichuan/379/99-like viruses induced antibodies that reacted poorly with viruses related to B/Hong Kong/330/2001, and are expected to provide limited cross-protection against these B/Victoria/2/87 lineage viruses. Given the re-emergence of the B/Victoria/2/87 lineage viruses worldwide, the lack of exposure of young children to these viruses in the past decade, and the expected poor coverage by the current B/Sichuan/379/99 vaccine strains, the World Health Organization has recommended the inclusion of a B/Victoria/2/87-like strain in the 2002-2003 northern hemisphere vaccines.

The antigenic characteristics of current and emerging influenza virus strains provide the basis for selecting the strains included in each year's vaccine. **NACI recommends that the trivalent vaccine for the 2002-2003 season in Canada contain an A/Panama/2007/99 (H3N2)-like, an A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like, and either B/Hong Kong/330/2001-like or B/Shangdong/7/97-like antigens.** Vaccine producers may use antigenically equivalent strains because of their growth properties. Influenza A/Panama 2007/99 (H3N2) is antigenically equivalent to the A/Moscow/10/99 (H3N2) virus. Circulating influenza A (H1N2) viruses are the result of reassortment of influenza A (H1N1) and A (H3N2) viruses. For this reason, antibodies against influenza A (H1N1) and A (H3N2) vaccine strains will provide protection against circulating influenza A (H1N2) viruses.

Immunization against influenza must be given annually. Continual antigenic drift of the influenza virus means that a new vaccine, updated yearly with the most current circulating strains, is needed to protect against new infections. 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. Immunity declines over the year following vaccination. The production and persistence of antibody after vaccination depends on numerous factors, including age, prior and subsequent exposure to antigens, presence of immunodeficiency states and polymorphisms in human leucocyte antigen (HLA) class II molecules. Humoral antibody levels, which correlate with vaccine protection, are generally achieved by 2 weeks after immunization. It is postulated that immunity after the inactivated vaccine lasts < 1 year⁽¹⁾. 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 healthcare providers as opportune moments for immunization, and programmatic issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. Healthcare 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.

l'origine d'éclousions et de cas sporadiques dans les deux hémisphères. De nombreux isolats étaient semblables sur le plan antigénique à la souche B/Sichuan/379/99. Cependant, un nombre croissant de pays d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie ont signalé des virus apparentés à la souche B/Hong Kong/330/01 appartenant à la lignée B/Victoria/2/87. Les vaccins actuels contenant des antigènes de virus apparentés à la souche B/Sichuan/379/99 ont provoqué la formation d'anticorps qui n'ont réagi que faiblement en présence de virus apparentés à la souche B/Hong Kong/330/2001; ils ne devraient offrir qu'une protection croisée limitée contre les virus de la lignée B/Victoria/2/87. En raison de la réémergence des virus de la lignée B/Victoria/2/87 dans le monde, de l'exposition limitée des jeunes enfants à ces virus durant la dernière décennie et de la faible couverture vaccinale qui, croit-on, sera offerte par les souches B/Sichuan/379/99 actuelles, l'Organisation mondiale de la Santé a recommandé l'inclusion d'une souche apparentée à la souche B/Victoria/2/87 dans les vaccins destinés à l'hémisphère nord pour la saison 2002-2003.

On se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches actuelles et émergentes pour choisir les souches virales à inclure dans le vaccin élaboré chaque année. **Le CCNI recommande que le vaccin trivalent pour la saison 2002-2003 au Canada contienne des antigènes du virus apparenté à A/Panama/2007/99 (H3N2), du virus apparenté à A/New Caledonia/20/99 (H1N1) et des virus apparentés à B/Hong Kong/330/2001 ou à B/Shangdong/7/97.** Les fabricants de vaccins peuvent avoir recours à des souches équivalentes sur le plan antigénique en raison de leurs propriétés de croissance. La souche A/Panama 2007/99 (H3N2) est équivalente sur le plan antigénique au virus A/Moscow/10/99 (H3N2). Les virus A (H1N2) en circulation résultent d'un réassortiment des virus A (H1N1) et A (H3N2). Pour cette raison, les anticorps dirigés contre les souches vaccinales A (H1N1) et A (H3N2) offriront une protection contre les virus grippaux A (H1N2) circulants.

Une immunisation annuelle contre la grippe est nécessaire. En raison de la dérive antigénique continue du virus, il faut chaque année modifier le vaccin en fonction des souches les plus courantes en circulation afin de protéger les patients contre de nouvelles infections. Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contiendra 15 µg d'hémagglutinine de chacun des antigènes. Le vaccin sera offert sous forme de préparation à virus sous-unitaire (fractionné chimiquement). On pense que les réponses humorale et à médiation cellulaire jouent toutes deux un rôle dans l'immunité contre la grippe. L'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination. La production et la persistance des anticorps après la vaccination dépendent de nombreux facteurs, dont l'âge, l'exposition antérieure et subséquente aux antigènes, la présence de déficits immunitaires et les polymorphismes des molécules d'antigènes d'histocompatibilité (HLA) de classe II. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont en corrélation avec la protection vaccinale, sont généralement atteints 2 semaines après l'immunisation. Il est généralement admis que l'immunité après l'administration du vaccin inactivé dure habituellement < 1 an⁽¹⁾. 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 et les patients pour vacciner ces derniers 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.

1. Influenza is a common infection in healthy children < 5 years of age. In one long-term (1974-1999) prospective U.S. study, an average of 9.5% of children in this age group had a health-care visit associated with symptomatic culture-positive influenza every year⁽²⁾. Influenza infection in children < 2 years of age is associated with high rates of acute otitis media, lower respiratory tract disease and hospitalization⁽²⁾. Compared to older children and adults, young children shed larger quantities of virus over a longer duration, thereby disseminating the virus within households and the community^(2,6). Studies from Japan suggest that herd immunity in children can decrease influenza incidence within a community⁽⁶⁾. Influenza immunization of healthy children ≥ 6 months of age (as well as healthy adults) is discussed under “**Immunization of healthy persons**”.
2. Early diagnosis is particularly useful in the event of an outbreak of respiratory illness in an institutional setting. Rapidly identifying influenza as the cause of an outbreak allows the timely establishment of control and potential treatment measures, with the goal of reducing morbidity and mortality⁽⁷⁾. Influenza tests may be performed using nasopharyngeal swabs, throat swabs or nasal wash/aspirate. Acute and convalescent serologic tests are available, but they do not provide timely results in the clinical setting. A number of rapid influenza tests have been developed, and are described in detail at the Centres for Disease Control and Prevention’s influenza website at: <www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/flu_dx_table.htm>. Most rapid tests are > 70% sensitive and > 90% specific, with predictive values varying according to local prevalence of influenza infection. While rapid influenza tests provide an important diagnostic service, they do not replace viral culture. The potential for false negative as well as false positive rapid tests must be recognized. In addition, viral culture allows determination of influenza strain and subtype sensitivity testing in select settings, as well as other viral causes of influenza-like illness (ILI)⁽⁸⁾. In selected settings, combining rapid tests with cultures may lead to improved influenza diagnosis, control and surveillance⁽⁹⁾.

Recommendations for the prevention and control of influenza during the 2002-2003 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**”). 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 interpandemic influenza

1. La grippe est une infection courante chez les enfants en santé de < 5 ans. Selon une étude prospective de longue durée (1974-1999) qui a été menée aux États-Unis, en moyenne, chaque année, 9,5 % des enfants de ce groupe d'âge avaient consulté un médecin pour une grippe symptomatique confirmée par une culture positive⁽²⁾. L'infection grippale chez les enfants de < 2 ans est associée à des taux élevés d'otite moyenne aiguë, d'infections des voies respiratoires inférieures et d'hospitalisation⁽²⁾. Comparativement aux enfants plus âgés et aux adultes, les jeunes enfants excrètent de plus grandes quantités de virus pendant plus longtemps et, par conséquent, contribuent à la dissémination du virus au sein des familles et dans la collectivité^(2,6). Des études réalisées au Japon laissent croire que l'immunité collective chez les enfants pourrait réduire l'incidence de la grippe au sein d'une collectivité⁽⁶⁾. L'immunisation contre la grippe des enfants en santé de ≥ 6 mois (et des adultes en bonne santé) est traitée dans la section «**Immunsation des sujets en bonne santé**».
2. Le diagnostic précoce est particulièrement utile en présence d'une éclosion de maladies respiratoires dans un établissement. En déterminant rapidement que le virus de la grippe est à l'origine de l'éclosion, on peut mettre en place sans tarder des mesures de lutte contre l'infection et de traitement des personnes atteintes, de manière à réduire la morbidité et la mortalité⁽⁷⁾. Les tests de dépistage de la grippe peuvent être effectués sur des échantillons prélevés par écouvillonnage nasopharyngé ou pharyngé ou par lavage nasal ou aspiration nasale. Des tests sérologiques pour les sérums des phases aiguë et convalescente sont offerts, mais ils ne fournissent pas de résultats en temps opportun en milieu clinique. Un certain nombre de tests rapides de dépistage du virus de la grippe ont été mis au point; ils sont décrits en détail sur le site Web des Centres for Disease Control and Prevention à l'adresse : <www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/flu_dx_table.htm>. La plupart des tests rapides sont sensibles à > 70 % et spécifiques à > 90 %, et leurs valeurs prédictives varient selon la prévalence locale de l'infection grippale. Bien que les tests rapides de dépistage de la grippe constituent un important outil diagnostique, ils ne remplacent pas la culture virale. Il faut reconnaître la possibilité de résultats faussement négatifs ou faussement positifs. En outre, la culture virale permet de déterminer la sensibilité de la souche virale et du sous-type dans des établissements sélectionnés et de mettre en évidence d'autres virus responsables d'affections pseudo-grippales⁽⁸⁾. Dans certains établissements, les tests rapides combinés à la culture pourraient améliorer le diagnostic et la surveillance de la grippe ainsi que la lutte contre cette maladie⁽⁹⁾.

Le lecteur trouvera ci-dessous les recommandations pour la prévention de la grippe et la lutte contre cette maladie pendant la saison 2002-2003.

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**», plus loin). Le vaccin contre la grippe peut être administré à tous les enfants, adolescents et adultes en bonne santé pour qui il n'existe aucune contre-indication.

Pour que les programmes d'immunisation puissent réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe et l'impact de la maladie dans les collectivités, ils doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui assurent des services communautaires essentiels. Toutefois, la grippe saisonnière et ses complications qui touchent les enfants et adultes en santé entre les pandémies entraînent une morbidité élevée et d'importants coûts sociaux.

illness and its complications occurring in healthy children and adults. **For this reason, healthy adults and their children who wish to protect themselves from influenza should be encouraged to receive the vaccine.**

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 very important risk factors for influenza-related morbidity and mortality⁽¹⁰⁾.
- **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.
- **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 healthcare cost savings.
- **Adults and children with chronic conditions, such as diabetes mellitus and other metabolic diseases, cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy), renal disease, anemia, and hemoglobinopathy.** Influenza vaccine is effective in reducing hospital admissions in adults with diabetes. The efficacy of the vaccine 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. Although some immunosuppressed individuals may have a suboptimal immune response, influenza vaccination is safe and can induce protective antibody levels in a substantial proportion of adults and children, including transplant recipients, those with proliferative diseases of the hematopoietic and lymphatic systems, and human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. Influenza may result in significant morbidity and mortality among HIV-infected individuals. Some studies have demonstrated temporarily enhanced HIV replication in HIV-infected persons who develop an immune response to the vaccine and are not receiving suppressive anti-retroviral therapy, while other studies have not shown this effect⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Influenza vaccination has not been shown to cause a decrease in CD4+ T-lymphocyte cell count or progression of HIV disease in HIV-infected individuals^(15,16). Influenza vaccination is effective in preventing symptomatic laboratory-confirmed influenza infection in HIV-infected individuals with a mean CD4+ T-lymphocyte cell count of 400 cells/mm³⁽¹⁶⁾. During a 1996 outbreak of influenza in a residential facility for HIV-infected persons, vaccination efficacy was 65% for those with CD4+ T-lymphocyte counts > 100 cells/mm³, 52% for those with HIV-1 viral load $< 30,000$ RNA copies/mL, and 75% for those with both CD4+ T-lymphocyte count > 100 cells/mm³ and HIV viral load $< 30,000$ RNA copies/mL⁽¹⁷⁾. However influenza vaccine may not induce protective antibody titres in those with low CD4+ T-lymphocyte cell counts, and there is evidence that a second dose of vaccine does not improve their immune response^(11,18,19).
- **Children and adolescents (6 months to 18 years of age) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid.**

Pour cette raison, on se doit d'encourager les adultes et leurs enfants en bonne santé qui désirent se protéger contre la grippe à se faire vacciner.

Personnes à haut risque de complications liées à la grippe

- **Adultes et enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique du pancréas [mucoviscidose] et l'asthme) suffisamment graves pour requérir un suivi médical régulier ou des soins.** Les maladies cardiaques et pulmonaires chroniques sont des facteurs de risque très importants de morbidité et de mortalité attribuables à la grippe⁽¹⁰⁾.
- **Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.** Ces sujets présentent généralement au moins un des problèmes de santé énumérés pour le groupe précédent. En outre, la vie en établissement peut être propice à la propagation de la maladie. Des études ont montré que l'utilisation du vaccin dans un tel milieu entraîne une baisse du nombre de cas de grippe, des taux d'hospitalisation, de pneumonie et de mortalité.
- **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.
- **Adultes et enfants souffrant d'affections chroniques comme le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques, le cancer, un déficit immunitaire, une immunosuppression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement), une néphropathie, l'anémie ou une hémoglobinopathie.** Le vaccin antigrippal permet de réduire efficacement l'hospitalisation des adultes souffrant de diabète. 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. Bien que certains d'entre eux puissent avoir une réponse immunitaire sous-optimale, la vaccination est sans danger et peut induire des titres d'anticorps protecteurs chez une proportion importante d'adultes et d'enfants, notamment chez les greffés, les personnes atteintes de maladies prolifératives des systèmes hématopoïétique et lymphatique et celles qui sont infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Parmi ces dernières, la grippe peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. Certaines études ont mis en lumière une augmentation temporaire de la répllication du VIH chez les personnes infectées par ce virus qui présentent une réponse immunitaire au vaccin sans recevoir de traitement antirétroviral suppressif, alors que d'autres études n'ont pas montré un tel effet⁽¹¹⁻¹⁴⁾. On n'a pas fait état de diminution du nombre de lymphocytes T CD4+ ni de progression de la maladie chez les personnes infectées par le VIH après qu'elles ont été vaccinées contre la grippe^(15,16). La vaccination antigrippale est efficace pour la prévention de l'infection grippale symptomatique confirmée en laboratoire chez les personnes infectées par le VIH dont la numération moyenne des lymphocytes T CD4+ est de 400 lymphocytes/mm³⁽¹⁶⁾. En 1996, durant une épidémie de grippe dans une résidence pour personnes infectées par le VIH, l'efficacité du vaccin était de 65 % chez ceux dont la numération des lymphocytes T CD4+ était > 100 lymphocytes/mm³, de 52 % chez ceux dont la charge du VIH-1 était $< 30\,000$ copies d'ARN/mL et de 75 % chez ceux dont la numération des lymphocytes T CD4+ était > 100 lymphocytes/mm³ et la charge du VIH $< 30\,000$ copies d'ARN/mL⁽¹⁷⁾. Toutefois, il arrive que le vaccin antigrippal ne provoque pas la production de titres d'anticorps protecteurs chez les sujets dont la numération des lymphocytes T CD4+ est basse, et des données indiquent qu'une seconde dose de vaccin n'améliore pas leur réponse immunitaire^(11,18,19).
- **Enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) atteints de maladies qui nécessitent un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.**

This therapy might increase the risk of Reye's 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. 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 infectious persons from other regions of the world, and to situations which facilitate the transmission of influenza. 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. 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.

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").** The following groups should be vaccinated⁽²⁰⁻²²⁾: 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.

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⁽²³⁻²⁶⁾.

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. Influenza immunization of healthy adults and children may be cost-effective, under selected circumstances^(23-25,27). Potential benefits of influenza immunization in healthy adults

Ce traitement peut accentuer le risque de syndrome de Reye à la suite d'une grippe.

- **Personnes à risque élevé de complications de la grippe qui se rendent vers des destinations où le virus 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. Sous les tropiques, la grippe peut sévir toute l'année. Dans l'hémisphère sud, l'activité grippale culmine entre avril et septembre, alors que dans l'hémisphère nord, elle atteint un sommet entre novembre et mars. Les voyages peuvent exposer les gens à des personnes infectieuses venant d'autres régions du globe et à des situations propices à la transmission de la grippe. 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. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander ou déconseiller la revaccination 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.

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, que ces derniers aient été vaccinés ou non.

- **Travailleurs de la santé et autres travailleurs qui ont des contacts prolongés avec les personnes faisant partie des groupes à risque élevé susmentionnés (voir «Stratégies visant à atténuer les effets de la grippe»).** Les membres des groupes suivants devraient recevoir le vaccin⁽²⁰⁻²²⁾: les travailleurs de la santé des établissements de soins de longue durée (ESLD), des hôpitaux et des services de consultations externes; les employés des ESLD ayant des contacts avec les patients; ainsi que les personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu relativement fermé (p. ex., dispensateurs de soins à domicile, équipage de navires ayant pour clientèle des personnes à risque élevé).
- **Personnes (y compris les enfants) qui habitent avec des sujets à risque élevé qui ne peuvent pas être vaccinés ou qui peuvent ne pas avoir une réponse adéquate 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 et les sujets présentant un déficit immunitaire), la vaccination annuelle peut réduire le risque d'exposition à la grippe.

Personnes qui assurent des services communautaires essentiels

On pourrait envisager de vacciner ces personnes afin que leurs activités habituelles soient le moins perturbées possible durant les épidémies. Les employeurs et leurs employés devraient songer à se faire vacciner chaque année, car il a été établi que l'immunisation contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres troubles⁽²³⁻²⁶⁾.

Autres commentaires concernant les groupes pour qui le vaccin est recommandé

- **Immunisation 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. L'immunisation contre la grippe des adultes et des enfants en bonne santé pourrait être rentable dans certaines circonstances^(23-25,27). Les avantages possibles de l'immunisation antigrippale des adultes et des enfants en bonne santé

and children depend on numerous factors, including seasonal viral virulence and attack rates, the match between vaccine and circulating viral strains, protective immunity in previously infected individuals, vaccine side-effects, and the costs of vaccination and of influenza-associated morbidity. Among children, the effects of co-circulating viruses such as respiratory syncytial virus must be separated from those of influenza. 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 programmatic issues⁽²⁸⁻³⁰⁾.

In the U.S. the American Academy of Family Physicians (AAFP) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) have recommended lowering the age of universal influenza vaccination of adults to 50 years of age⁽³¹⁾. 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 U.S. adults in this age group who have high-risk chronic medical conditions is low. The low immunization rate is caused by persons being unaware they have a high-risk condition, lack of healthcare access, or failure of HCWs to deliver immunization. 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 U.S. guidelines has not been fully assessed.

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

- **Influenza vaccine in pregnancy and during lactation.** 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”.** The routine immunization of otherwise healthy women in the second or third trimester of pregnancy is recommended by the American ACIP on the basis of case reports, observational studies and a retrospective case-control study of a selected Tennessee population⁽³²⁻³⁷⁾. The generalizability of the results of these studies to Canadian and European populations is unknown. The degree of morbidity due to influenza in Canadian women who are pregnant has not been established, and the preventable fraction of 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. Only split-virus vaccines are available in Canada. Previously unvaccinated children < 9 years of age require two doses of the split-virus influenza vaccine, with an interval of

dépend 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 infectés auparavant, les effets secondaires du vaccin et le coût de la vaccination et de la morbidité associée à la grippe. 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. 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⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Aux États-Unis, l'American Academy of Family Physicians (AAFP) 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⁽³¹⁾. 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 anti-grippale chez les adultes américains ayant des problèmes de santé chroniques à haut risque dans ce groupe d'âge est faible. Ce faible taux d'immunisation vient de ce que ces personnes ne savent pas qu'elles sont exposées à un risque élevé, qu'elles n'ont pas accès aux soins de santé ou que les travailleurs de la santé ne les immunisent pas. Il serait peut-être plus facile de joindre les personnes davantage exposées aux complications de la grippe à cause de leur état de santé au moyen de lignes directrices fondées sur l'âge, plutôt qu'au moyen des lignes directrices utilisées à ce jour, fondées sur la reconnaissance de problèmes particuliers entraînant un risque élevé. Le rapport coûts-avantages de cette modification apportée aux lignes directrices des É.-U. n'a pas encore été pleinement évalué.

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

- **Vaccin contre la grippe aux femmes enceintes ou allaitantes.** L'administration du vaccin contre la grippe est considérée comme inoffensive pendant toute la grossesse et l'allaitement. **On recommande la vaccination des femmes enceintes et allaitantes appartenant à l'un ou l'autre des groupes à risque élevé figurant dans la section «Groupes pour qui le vaccin est recommandé».** L'ACIP américain recommande, 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⁽³²⁻³⁷⁾. On ne sait pas, cependant, si les résultats de ces études peuvent s'appliquer aux populations canadiennes et européennes. Le degré de morbidité due à la grippe chez les Canadiennes enceintes n'a pas été établi, et la fraction de la morbidité 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, il n'existe 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 contre la grippe recommandés sont présentés au tableau 1. Les vaccins sous-unitaires sont les seuls offerts au Canada. Les enfants de < 9 ans n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir deux doses du vaccin sous-unitaire, à 4 semaines

4 weeks. The second dose of influenza vaccine is not needed if the child has received one or more doses of vaccine during a previous influenza season.

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

Table 1. Recommended influenza-vaccine dosage, by age, for the 2002-2003 influenza season

Age	Vaccine type	Dose (mL)	Number of doses
6 to 35 months	split-virus	0.25	1 or 2*
3 to 8 years	split-virus	0.5	1 or 2*
≥ 9 years	split-virus	0.5	1

* See text for criteria

Intramuscular administration is preferred. The deltoid muscle is the recommended site in adults and children > 18 months of age. The anterolateral thigh is the recommended site 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. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of some side effects in adults⁽³⁸⁾. Healthy adults receiving the split virus vaccine showed no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms compared to those receiving placebo. 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⁽³⁹⁾. Influenza antigens have not been identified in circulating immune complexes or in vessel walls, and a causal relationship has not been proven.

A recent case report has postulated that influenza vaccination may have caused a significant increase in carbamazepine blood levels in a child, 14 years of age⁽⁴⁰⁾.

Guillain-Barré syndrome (GBS) associated with influenza vaccination has been observed in a minority of influenza seasons over the last 2 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 American states⁽⁴¹⁾, the relative risk of GBS occurring within 6 weeks after influenza vaccination, adjusted for age and sex, was 1.7 (95% confidence intervals [CI] 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.**

d'intervalle. La deuxième dose n'est pas nécessaire si l'enfant a déjà reçu une dose ou plus du vaccin pendant une saison grippale antérieure.

Le vaccin contre la grippe est moins immunogène chez les enfants de < 6 mois que chez ceux de 6 à 18 mois. **Pour cette raison, l'immunisation au moyen des vaccins actuels contre la grippe n'est pas recommandée pour les enfants de < 6 mois.**

Tableau 1. Posologie recommandée pour le vaccin contre la grippe, selon l'âge, pour la saison grippale 2002-2003

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

* Les critères sont indiqués dans le texte.

L'administration intramusculaire est indiquée. On recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde chez les adultes et les enfants de > 18 mois et dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Effets secondaires

Le vaccin contre la grippe ne peut pas causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. Il se produit souvent une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à 2 jours, mais celle-ci perturbe rarement les activités quotidiennes. Fièvre, malaises et myalgie peuvent se manifester dans les 6 à 12 heures suivant la vaccination et durer 1 ou 2 jours. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de certains effets secondaires chez l'adulte⁽³⁸⁾. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé qui ont reçu le vaccin sous-unitaire par rapport à ceux qui ont reçu un placebo. Chez les enfants de 2 à 12 ans qui reçoivent le vaccin sous-unitaire, la fièvre et les réactions locales ne sont pas plus fréquentes qu'après l'injection d'un placebo. Chez ceux de < 24 mois, la fièvre est plus fréquente, mais elle est rarement forte.

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

On a signalé de rares cas de vascularite systémique qui se sont manifestés dans les 2 semaines suivant la vaccination contre la grippe⁽³⁹⁾. Aucun antigène de la grippe n'a été identifié dans les complexes immuns circulants ni dans les parois vasculaires, et on n'a pu établir aucun rapport de cause à effet.

Selon un rapport de cas récent, la vaccination contre la grippe pourrait avoir entraîné une augmentation significative des taux sanguins de carbamazépine chez un enfant de 14 ans⁽⁴⁰⁾.

Depuis les 2 dernières décennies, on n'a observé une association entre le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et la vaccination contre la grippe qu'au cours d'un petit nombre de saisons. Si l'on ne tient pas compte de la saison de la grippe porcine de 1976-1977, le risque de SGB associé à la vaccination contre la grippe a été faible. Dans une étude rétrospective portant sur les saisons 1992-1993 et 1993-1994 menée dans quatre États américains⁽⁴¹⁾, on a établi que le risque relatif de survenue du SGB dans les 6 semaines suivant la vaccination contre la grippe, ajusté en fonction de l'âge et du sexe, s'établissait à 1,7 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,0-2,8; $p = 0,04$), ce qui correspond à un peu plus de un cas additionnel de SGB par million de personnes vaccinées. **En comparaison, la morbidité et la mortalité associées à la grippe sont beaucoup plus importantes.**

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⁽⁴¹⁾. 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's syndrome.

During the 2000-2001 influenza immunization season, Health Canada received 960 case reports of adverse events meeting the case definition for a newly recognized "oculorespiratory syndrome (ORS)". During that season ORS was defined as the presence of bilateral red eyes or at least one of the following respiratory symptoms: cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, sore throat or facial edema, occurring within 2 to 24 hours of influenza vaccination and resolving within 48 hours. The case definition was revised for the 2001-2002 season. The reader is referred to the supplementary statement published by CCDR on November 15, 2001 for information regarding the epidemiology of ORS during the 2000-2001 season⁽⁴³⁾. Another CCDR supplementary statement giving updated information on ORS occurring during the 2001-2002 season, as well as recommendations regarding the potential public health implications of ORS, will be published in the near future.

Please refer to the Canadian Immunization Guide⁽⁴⁴⁾ 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.

Adults 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

Influenza vaccine may be given at the same time as other vaccines, provided different sites and administration sets (needle and syringe) are used.

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

Storage

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

Au Canada, l'incidence de base du SGB est estimée à un peu plus de 20 cas pour un million d'habitants dans une étude réalisée en Ontario et au Québec⁽⁴¹⁾. Divers agents infectieux, tels que *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ne sait pas si l'infection par le virus de la grippe est en soi associée au SGB. On ignore également si la vaccination contre la grippe augmente le risque de récurrence du syndrome chez des personnes qui en ont déjà été atteintes. À ce jour, il semble prudent d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont souffert du SGB dans les 6 à 8 semaines suivant une vaccination précédente.

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

Durant la saison d'immunisation antigrippale 2000-2001, Santé Canada a reçu 960 rapports de cas signalant des effets secondaires répondant à la définition de cas d'un syndrome récemment reconnu, le «syndrome oculorespiratoire (SOR)». Durant cette saison, on a défini le SOR comme la présence de rougeur bilatérale des yeux ou d'au moins un des symptômes respiratoires suivants : toux, respiration sifflante, striction thoracique, difficulté respiratoire, mal de gorge ou œdème facial, se manifestant entre 2 et 24 heures après la vaccination contre la grippe et disparaissant spontanément dans les 48 heures. La définition de cas a été révisée pour la saison 2001-2002. Le lecteur est prié de consulter la déclaration supplémentaire publiée dans le RMTC le 15 novembre 2001 pour obtenir de plus amples renseignements sur l'épidémiologie du SOR durant la saison 2000-2001⁽⁴³⁾. Une autre déclaration supplémentaire qui fournira de l'information à jour sur les cas de SOR recensés durant la saison 2001-2002 de même que des recommandations concernant les conséquences possibles du SOR sur la santé publique sera publiée bientôt dans le RMTC.

Veillez consulter le Guide canadien d'immunisation⁽⁴⁴⁾ pour obtenir plus de détails sur l'administration du vaccin et le traitement des effets secondaires.

Contre-indications et mises en garde

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

Les adultes atteints d'une maladie fébrile aiguë ne devraient normalement pas être vaccinés tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués.

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

Administration simultanée d'autres vaccins

Le vaccin contre la grippe peut être administré en même temps qu'un autre vaccin, pourvu qu'on utilise un point d'injection et un dispositif (aiguille et seringue) différents.

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

Entreposage

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

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 laboratory-confirmed influenza illness in approximately 70% to 90% 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 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 from influenza infection and related complications. Influenza vaccine programs should aim to vaccinate at least 90% of eligible recipients. **Nevertheless, only 70% to 91% of LTCF residents and 20% to 40% of adults and children with medical conditions listed previously receive vaccine annually⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Studies of HCWs in hospitals and LTCFs have shown vaccination rates of 26% to 61%⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.**

This low rate of utilization is due both to failure of the healthcare system to offer the vaccine, and to refusal by persons who fear adverse reactions or mistakenly believe that the vaccine is either ineffective or unnecessary. **HCWs and their employers have a duty to actively promote, implement and comply with influenza immunization recommendations in order to decrease the risk of infection and complications in the vulnerable populations they care for⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.** 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 healthcare provider is often a very important factor affecting whether a person is immunized or not. 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^(47,48,53-55);
- vaccinating people at high risk who are being discharged from hospital or visiting the emergency room in the autumn;

Stratégies visant à atténuer les effets de la grippe

L'efficacité du vaccin antigrippal varie selon l'âge et l'immunocompétence de la personne vaccinée ainsi que selon le degré de similitude entre la souche virale utilisée dans le vaccin et celle qui circule pendant la saison grippale. Lorsque le vaccin est bien assorti, il a été établi qu'il prévient la grippe confirmée en laboratoire chez environ 70 % à 90 % 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 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 courent un grand risque d'être très malades ou même de mourir en raison d'une infection grippale ou de ses complications. Les programmes de vaccination antigrippale devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. **Néanmoins, seulement 70 % à 91 % des résidents des ESLD et 20 % à 40 % des adultes et des enfants souffrant des maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin antigrippal chaque année⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. 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 ESLD⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.**

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. **Les travailleurs de la santé et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement et de mettre en œuvre 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⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.** 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, 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. 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 de longue durée. Dans une étude récente des établissements de soins de longue durée 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^(47,48,53-55);
- vaccination à l'automne des personnes à risque élevé quittant l'hôpital ou consultant à l'urgence;

- 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 influenza 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;
- 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. Healthcare institutions should have policies in place to deal with this issue.

Transmission of influenza between clinically or subclinically infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality⁽⁵⁶⁾. 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^(21,56). In a British study, 59% of HCWs with serologic evidence of recent influenza infection could not recall having influenza, suggesting that many HCWs experience subclinical infection⁽⁵⁶⁾. 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 healthcare delivery due to scarcity of replacement workers.

Vaccination of HCWs in healthcare facilities has been shown to reduce total patient mortality, influenza-like illness, and serologically-confirmed influenza^(20,22). 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^(22,25,57-60).

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,

- 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 contre la grippe;
- 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;
- amélioration de l'accès du personnel des établissements et des personnes âgées vivant dans la collectivité aux séances d'immunisation, notamment mise en œuvre de programmes itinérants;
- organisation d'activités, telles que des foires et des concours de vaccination entre établissements;
- travail auprès de différents groupes culturels en vue de la planification et de la mise en œuvre de programmes efficaces.

Vaccination des travailleurs de la santé

Pour protéger les patients vulnérables durant une éclosion, 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. Les établissements de santé devraient avoir en place des politiques à cet effet.

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⁽⁵⁶⁾. 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^(21,56). Dans une étude britannique, 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 avaient une infection infraclinique⁽⁵⁶⁾. 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^(20,22). 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 en fonction de divers facteurs dont l'existence de mesures visant à dissuader les employés de prendre des congés de maladie, la virulence de la souche et l'adéquation entre la souche infectante et le vaccin^(22,25,57-60).

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 la présente 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

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.**

During influenza outbreaks, increased prevalence of amantadine resistance has been reported in families and within semi-closed settings including nursing homes. Amantadine resistance is more likely to occur in populations where the drug is used for both prophylaxis and treatment, as opposed to prophylaxis alone⁽⁶¹⁾. **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⁽⁶¹⁾.**

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**” section 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.** It is reasonable to allow these individuals to work with high risk patients as soon as they start amantadine prophylaxis. Unless there is a contraindication, they should also be immediately vaccinated for influenza. Amantadine prophylaxis should be continued until 2 weeks after the care provider has been vaccinated. These workers must be alert to the symptoms and signs of influenza, particularly within the first 48 hours after starting amantadine, and should

90 %, mais il est inefficace 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.**

Durant les éclosions de grippe, on a signalé une prévalence accrue de la résistance à l'amantadine dans les familles et dans les environnements semi-fermés, comme les maisons de santé. 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 l'utilisation à des fins prophylactiques uniquement⁽⁶¹⁾. **Si l'on ne prend pas soin de bien isoler les patients des établissements recevant un traitement à l'amantadine, on accroît 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⁽⁶¹⁾.**

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**», plus loin). 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 d'au moins 2 semaines 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 deuxième 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 de l'infection par le 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 de sujets à risque élevé pendant une épidémie.** Il est raisonnable de permettre à ces personnes de travailler avec des patients à risque élevé dès qu'elles entament une prophylaxie à l'amantadine. À moins de contre-indications, ces personnes doivent aussi être immédiatement vaccinées contre la grippe. L'administration d'amantadine à titre prophylactique doit être poursuivie pendant 2 semaines après la vaccination. Ces travailleurs doivent être à l'affût des symptômes et des signes de la grippe, particulièrement durant les 48 heures qui suivent l'administration

be excluded from the patient care environment if these develop.

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^(61,62).

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. A recent Canadian study performed in a care facility for the elderly determined that serum creatinine levels measured ≤ 12 months previously could be safely used to estimate creatinine clearance⁽⁶³⁾. 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 10 to 64 years of age, and in children weighing > 20 kg, who have normal renal function, may be as effective as the recommended dose of 200 mg daily⁽⁶⁴⁾.

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. An alternate once daily dosage regimen for persons ≥ 65 years of age, based on renal function, is shown in Table 3⁽⁶⁵⁾. This new dosage regimen is based on pharmacokinetic modelling which suggests that it should be as effective and safe as the standard regimen presented in Table 2. 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⁽⁶⁶⁻⁷⁷⁾. During institutional outbreaks of influenza, situations in which neuraminidase inhibitors may be indicated as prophylactic agents under appropriate study (off-licence) conditions, include outbreaks of influenza B as well as illness among residents who are at risk of serious side effects from amantadine.

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.

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.

d'amantadine. Ils doivent cesser de s'occuper des patients si de tels symptômes ou signes apparaissent.

Divers facteurs, comme l'épidémiologie locale, les effets secondaires possibles, la crainte de l'apparition d'une résistance virale, l'observance du traitement et le coût, peuvent être pris en considération au moment de prendre une décision concernant la durée de la prophylaxie à l'amantadine⁽⁶¹⁻⁶²⁾.

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. Une étude récente menée dans un établissement de soins pour personnes âgées du Canada a permis de déterminer que les taux de créatinine sérique mesurés dans les 12 mois précédents pouvaient être utilisés en toute sécurité pour estimer la clairance de la créatinine⁽⁶³⁾. 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⁽⁶⁴⁾.

Bien que le recours à cette posologie, lorsque celle-ci est bien observée, ait réussi à juguler les éclosions de grippe de type A dans les établissements, la prise intermittente du médicament peut porter à confusion. Le tableau 3 présente une posologie de remplacement à dose quotidienne unique basée sur la fonction rénale qui a été proposée pour les personnes de ≥ 65 ans⁽⁶⁵⁾. Cette nouvelle posologie repose sur une modélisation pharmacocinétique semblant indiquer qu'elle serait aussi efficace et sûre que la posologie habituelle présentée au tableau 2. Les travailleurs de la santé et les planificateurs des programmes de lutte contre la grippe devront évaluer les avantages et les inconvénients des deux schémas posologiques lors du choix d'un régime thérapeutique pour leurs patients.

Bien qu'ils n'aient pas été homologués pour un usage prophylactique au Canada au moment de la rédaction de la présente déclaration, les inhibiteurs de la neuraminidase ont fait l'objet d'études à cette fin⁽⁶⁶⁻⁷⁷⁾. Au cours d'éclosions de grippe dans des établissements, les situations dans lesquelles les inhibiteurs de la neuraminidase pourraient être indiqués comme agents prophylactiques dans des conditions d'étude appropriées (en dehors des conditions d'homologation) comprennent les éclosions de grippe de type B ainsi que la présence de résidents qui pourraient être aux prises avec des effets secondaires graves liés à l'amantadine.

Mises en garde

Lorsque l'amantadine est administrée à des fins prophylactiques à de 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.

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.

Table 2. Recommended amantadine hydrochloride prophylactic dosage by age and renal status**Tableau 2. Posologie recommandée du chlorhydrate d'amantadine selon l'âge du sujet et la fonction rénale**

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

a Use in children < 1 year of age has not been evaluated adequately.

b 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.

c 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.

d 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:

$$\text{Male: CrCl mL/min} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)}}{\text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/L}) \times 0.81}$$

$$\text{Female: CrCl mL/min} = 0.85 \times \text{CrCl (male)}$$

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

b 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.

c 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.

d 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 de la créatinine estimée :

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

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

Table 3. Proposed once daily dosing schedule for amantadine solution (10 mg/mL) in persons \geq 65 years of age*

Creatinine clearance	Initial dose (day 1)	Subsequent doses (starting day 2)
\geq 80 mL/min	100 mg	100 mg/day (10 mL)
60 to 79 mL/min	100 mg	75 mg/day (7.5 mL)
40 to 59 mL/min	100 mg	50 mg/day (5 mL)
20 to 39 mL/min	100 mg	25 mg/day (2.5 mL)
10 to 19 mL/min	100 mg	†

* Table reproduced with permission of authors and the Can J Infect Dis 2000;11:187-92. Daily dosing increments set at 2.5 mL to permit the use of medicine cups marked at 2.5 mL.

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

Amantadine is eliminated from plasma wholly by renal tubular secretion and glomerular filtration; it is not metabolized by the liver. 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 ± 36 hours⁽⁷⁷⁾. 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 vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999, p. 539.
2. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin M et al. *Burden of inter pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study*. J Infect Dis 2002;185:147-52.
3. Longini IM, Koopman JS, Monto AS et al. *Estimating household and community transmission parameters for influenza*. Am J Epidemiol 1982;115:736-51.
4. Fox JP, Hall CE, Cooney MK et al. *Influenza virus infections in Seattle families, 1975-1979*. Am J Epidemiol 1982;116:212-27.

Tableau 3. Posologie quotidienne proposée d'amantadine en solution (10 mg/mL) en une seule prise chez les personnes de \geq 65 ans*

Clairance de la créatinine	Dose initiale (jour 1)	Doses ultérieures (à compter du jour 2)
\geq 80 mL/min	100 mg	100 mg/jour (10 mL)
60 à 79 mL/min	100 mg	75 mg/jour (7,5 mL)
40 à 59 mL/min	100 mg	50 mg/jour (5 mL)
20 à 39 mL/min	100 mg	25 mg/jour (2,5 mL)
10 à 19 mL/min	100 mg	†

* Le tableau est reproduit avec la permission des auteurs et du Journal canadien des maladies infectieuses 2000;11:187-92. Les doses quotidiennes augmentent par paliers de 2,5 mL de manière à permettre l'emploi de godets pour médicaments sur lesquels la mesure 2,5 mL est indiquée.

† Aucune dose quotidienne; si l'écllosion se poursuit, répéter la dose de 100 mg tous les 7 jours pendant toute la durée de l'écllosion.

L'amantadine n'est pas métabolisée par le foie, mais est éliminée complètement du plasma par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. Par conséquent, les sujets souffrant d'insuffisance rénale, particulièrement les personnes âgées, peuvent présenter des concentrations toxiques si les doses ne sont pas réduites. **La posologie recommandée 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 ± 36 heures⁽⁷⁷⁾. Il convient de préciser que le calcul de la clairance de la créatinine est assez exact dans le cas de ceux chez qui elle est > 40 mL/min et de ceux dont la créatinine sérique et la masse musculaire sont stables. Cependant, le calcul est moins exact chez les patients qui ne satisfont pas à ces conditions. En particulier, les personnes âgées qui présentent une insuffisance rénale et une faible masse musculaire peuvent avoir une 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 vaccines*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA (éds). *Vaccines*. Philadelphie : W.B. Saunders Co., 1999, p. 539.
2. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin M et coll. *Burden of inter pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study*. J Infect Dis 2002;185:147-52.
3. Longini IM, Koopman JS, Monto AS et coll. *Estimating household and community transmission parameters for influenza*. Am J Epidemiol 1982;115:736-51.
4. Fox JP, Hall CE, Cooney MK et coll. *Influenza virus infections in Seattle families, 1975-1979*. Am J Epidemiol 1982;116:212-27.

5. Wright P. *Influenza in the family*. N Engl J Med 2000;343:1331-332.
 6. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al. *The Japanese experience with vaccinating school children against influenza*. N Engl J Med 2001;344:889-96.
 7. Church DL, Davies HD, Mitton C et al. *Clinical and economic evaluation of rapid A virus testing in nursing homes in Calgary, Canada*. Clin Infect Dis 2002;34:790-95.
 8. Boivin G, Osterhaus AD, Gaudreau A et al. *Role of picornaviruses in flu-like illnesses of adults enrolled in an oseltamivir treatment study who had no evidence of influenza virus infection*. J Clin Microbiol 2002;40:330-34.
 9. Effler PV, Ieong MC, Tom T et al. *Enhancing public health surveillance for influenza virus by incorporating newly available rapid diagnostic tests*. Emerg Infect Dis 2002;8:23-8.
 10. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF et al. *The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions*. J Pediatr 2000;137:856-64.
 11. 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.
 12. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE et al. *Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals*. J Exp Med 1995;182:1727-37.
 13. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A et al. *Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination*. Blood 1995;86:1082-089.
 14. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H et al. *The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Infect Dis 1996;174:1332-336.
 15. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS et al. *Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons*. AIDS 2000;14:2781-785.
 16. 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.
 17. Fine AD, Bridges CB, DeGuzman AM et al. *Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City*. Clin Infect Dis 2001;32:1784-791.
 18. Kroon FP, van Dissel JP, de Jong JC et al. *Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study*. Vaccine 2000;18:3040-049.
 19. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA et al. *The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine*. JAMA 1989;262:779-83.
 20. 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.
 21. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
 22. 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.
 23. Grotto I, Mandel Y, Green MS et al. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
 24. Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza*. Arch Intern Med 2001;161:749-59.
 25. 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.
5. Wright P. *Influenza in the family*. N Engl J Med 2000;343:1331-332.
 6. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et coll. *The Japanese experience with vaccinating school children against influenza*. N Engl J Med 2001;344:889-96.
 7. Church DL, Davies HD, Mitton C et coll. *Clinical and economic evaluation of rapid A virus testing in nursing homes in Calgary, Canada*. Clin Infect Dis 2002;34:790-95.
 8. Boivin G, Osterhaus AD, Gaudreau A et coll. *Role of picornaviruses in flu-like illnesses of adults enrolled in an oseltamivir treatment study who had no evidence of influenza virus infection*. J Clin Microbiol 2002;40:330-34.
 9. Effler PV, Ieong MC, Tom T et coll. *Enhancing public health surveillance for influenza virus by incorporating newly available rapid diagnostic tests*. Emerg Infect Dis 2002;8:23-8.
 10. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF et coll. *The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions*. J Pediatr 2000;137:856-64.
 11. 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.
 12. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE et coll. *Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals*. J Exp Med 1995;182:1727-37.
 13. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A et coll. *Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination*. Blood 1995;86:1082-089.
 14. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H et coll. *The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Infect Dis 1996;174:1332-336.
 15. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS et coll. *Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons*. AIDS 2000;14:2781-785.
 16. 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.
 17. Fine AD, Bridges CB, DeGuzman AM et coll. *Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City*. Clin Infect Dis 2001;32:1784-791.
 18. Kroon FP, van Dissel JP, de Jong JC et coll. *Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study*. Vaccine 2000;18:3040-049.
 19. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA et coll. *The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine*. JAMA 1989;262:779-83.
 20. 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.
 21. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
 22. 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.
 23. Grotto I, Mandel Y, Green MS et coll. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
 24. Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza*. Arch Intern Med 2001;161:749-59.
 25. 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.

26. 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.
27. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children.* *Pediatrics* 1999;103:e73.
28. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: is it worthwhile?* *CMAJ* 2001;164:38-9.
29. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ et al. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review).* In: *The Cochrane Library.* Oxford: Issue 2, 2002.
30. Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. *Influenza vaccination for healthy young adults.* *N Engl J Med* 2001;345:1543-547.
31. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* *MMWR* 2002;51(RR03);1-31.
32. 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.
33. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy.* *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-175.
34. 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.
35. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza.* *JAMA* 1961;176:776.
36. 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.
37. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women.* *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102.
38. 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;149:1425-430.
39. Bedard P-M, Gascon G. *Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination.* *Can J Allergy Clin Immun* 1999;4:405-06.
40. Robertson WC. *Carbamazepine toxicity after influenza vaccination.* *Pediatr Neurol* 2002;26:61-3.
41. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines.* *N Engl J Med* 1998;339:1797-802.
42. 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.
43. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement for the 2001-2002 season: influenza vaccination of persons who experienced oculo-respiratory syndrome following previous influenza vaccination.* *CCDR* 2001;27(ACS-7):1-7.
44. National Advisory Committee on Immunization. *Influenza vaccine.* In: *Canadian Immunization Guide.* 6th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada 2002;120-27,140-43. (Minister of Public Works and Government Services, Cat. No. H49-8/2002E.)
45. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et al. *Immunization survey of non-institutionalized adults – Quebec (as of May 30, 1996).* *CCDR* 1996;22:177-82.
46. DeWals P, Carbonneau M, Payette H, Niyonsenga T. *Influenza and pneumococcal vaccination in long term care facilities in two regions of Quebec.* *Can J Infect Dis*, 1996;7:296-300.
47. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et al. *Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing?* *CMAJ* 2001;164:1413-9.
48. Russell ML. *Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities.* *CMAJ* 2001;164:1423-427.
26. 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.
27. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children.* *Pediatrics* 1999;103:e73.
28. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: is it worthwhile?* *CMAJ* 2001;164:38-9.
29. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ et coll. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review).* Dans : *The Cochrane Library.* Oxford : Numéro 2, 2002.
30. Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. *Influenza vaccination for healthy young adults.* *N Engl J Med* 2001;345:1543-547.
31. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* *MMWR* 2002;51(RR03);1-31.
32. 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.
33. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy.* *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-175.
34. 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.
35. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza.* *JAMA* 1961;176:776.
36. 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.
37. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et coll. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women.* *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102.
38. 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;149:1425-430.
39. Bedard P-M, Gascon G. *Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination.* *Can J Allergy Clin Immun* 1999;4:405-06.
40. Robertson WC. *Carbamazepine toxicity after influenza vaccination.* *Pediatr Neurol* 2002;26:61-3.
41. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et coll. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines.* *N Engl J Med* 1998;339:1797-802.
42. 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.
43. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison 2001-2002 : vaccin antigrippal chez les personnes souffrant du syndrome oculo-respiratoire suite à une vaccination antigrippale antérieure.* *RMTc* 2001;27(DCC-7):1-7.
44. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre l'influenza.* Dans : *Guide canadien d'immunization.* 6^e éd. Ottawa, Ont. : Santé Canada 2002;165-72. (Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux, Cat. H49-8/2002F.)
45. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et coll. *Enquête sur l'immunisation de la population adulte non institutionnalisée – Québec (au 30 mai, 1996).* *RMTc* 1996;22:177-82.
46. DeWals P, Carbonneau M, Payette H, Niyonsenga T. *Influenza and pneumococcal vaccination in long term care facilities in two regions of Quebec.* *Can J Infect Dis*, 1996;7:296-300.
47. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et coll. *Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing?* *CMAJ* 2001;164:1413-9.
48. Russell ML. *Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities.* *CMAJ* 2001;164:1423-427.

49. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:189-94.
50. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: a duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11:225-26.
51. Herwaldt LA. *Greek philosophy, medical ethics, and the influenza vaccine*. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:15-16.
52. Rea E, Upshur R. *Semmelweis revisited: the ethics of infection prevention among health care workers*. CMAJ 2001;164:1447-448.
53. 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.
54. 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.
55. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME et al. *Interventions that increase the use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis*. Ann Intern Med 2002;136:641-51.
56. 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.
57. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
58. 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.
59. 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.
60. Saven H, Virtanen M. *Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza vaccination on absenteeism of health care workers*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:779-83.
61. 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.
62. Aoki F. *Amantadine and Rimantadine*. In: *Textbook of Influenza*. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds.) Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
63. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et al. *Previous creatinine levels safely predict amantadine dose for influenza A outbreak control*. Can J Infect Dis 2001;12:185-8.
64. McGeer A, Sitar D, Tamblin S et al. *Use of antiviral prophylaxis in influenza outbreaks in long term care facilities*. Can J Infect Dis 2000;11:187-92.
65. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J et al. *Utility of zanamivir for chemoprophylaxis of concomitant influenza A and B infection in a complex continuing care population*. CCDR 2001;27:21-24.
66. Lee C, Loeb M, Phillips A et al. *Use of zanamivir to control an outbreak of Influenza A*. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco CA, September 26 1999, p. 421. [Abstract 283].
67. Schilling M, Povinelli L, Krause P et al. *Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks*. Vaccine 1998;16:1771-74.
68. Parker R, Loewen N, Skowronski D. *Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak*. CCDR 2001;27:37-40.
69. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. *Is oral oseltamivir safe and effective for the prevention of influenza and its complications in frail elderly long-term care residents who have received influenza vaccine?* J Fam Pract 2002;51:87.
70. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML et al. *Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial*. JAMA 1999;282:31.
49. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:189-94.
50. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: a duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11:225-26.
51. Herwaldt LA. *Greek philosophy, medical ethics, and the influenza vaccine*. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:15-16.
52. Rea E, Upshur R. *Semmelweis revisited: the ethics of infection prevention among health care workers*. CMAJ 2001;164:1447-448.
53. 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.
54. 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.
55. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME et coll. *Interventions that increase the use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis*. Ann Intern Med 2002;136:641-51.
56. 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.
57. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
58. 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.
59. 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.
60. Saven H, Virtanen M. *Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza vaccination on absenteeism of health care workers*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:779-83.
61. 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.
62. Aoki F. *Amantadine and Rimantadine*. Dans : *Textbook of Influenza*. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (éds.) Oxford : Blackwell Science 1998;457-76.
63. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et coll. *Previous creatinine levels safely predict amantadine dose for influenza A outbreak control*. Can J Infect Dis 2001;12:185-8.
64. McGeer A, Sitar D, Tamblin S et coll. *Use of antiviral prophylaxis in influenza outbreaks in long term care facilities*. Can J Infect Dis 2000;11:187-92.
65. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J et coll. *Utilité du Zanamivir pour prévenir la survenue simultanée de la grippe A et de la grippe B chez des patients requérant des soins continus complexes*. RMTC 2001;27:21-24.
66. Lee C, Loeb M, Phillips A et coll. *Use of zanamivir to control an outbreak of Influenza A*. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco CA, 26 septembre 1999, p. 421. [Résumé 283].
67. Schilling M, Povinelli L, Krause P et coll. *Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks*. Vaccine 1998;16:1771-74.
68. Parker R, Loewen N, Skowronski D. *Utilisation d'oseltamivir pour lutter contre une écloison de grippe B dans un centre d'accueil*. RMTC 2001;27:37-40.
69. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et coll. *Is oral oseltamivir safe and effective for the prevention of influenza and its complications in frail elderly long-term care residents who have received influenza vaccine?* J Fam Pract 2002;51:87.
70. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML et coll. *Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial*. JAMA 1999;282:31.

71. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza.* N Engl J Med 1999;341:1336-343.
72. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. *Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families: Zanamivir Family Study Group.* N Engl J Med 2000;343:1282-289.
73. Schilling M, Povinelli L, Krause P et al. *Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks.* Vaccine 1998;16:1771-774.
74. Lee C, Loeb M, Phillips A et al. *Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home.* Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:700-04.
75. Wellivir R, Monto AS, Carewicz O et al. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.* JAMA 2001;285:748-54.
76. McGeer AJ, Lee W, McArthur M et al. *Use of zanamivir to control an outbreak of influenza A in a nursing home.* [Abstract 609] Clin Infect Dis 2000;31:318.
77. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. *Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail elderly population.* J Am Geriatr Soc 2001;49:1025-031.
78. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et al. *Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function.* Ann Intern Med 1981;94:454-58.

71. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et coll. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza.* N Engl J Med 1999;341:1336-343.
72. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et coll. *Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families: Zanamivir Family Study Group.* N Engl J Med 2000;343:1282-289.
73. Schilling M, Povinelli L, Krause P et coll. *Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks.* Vaccine 1998;16:1771-774.
74. Lee C, Loeb M, Phillips A et coll. *Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home.* Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:700-04.
75. Wellivir R, Monto AS, Carewicz O et coll. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.* JAMA 2001;285:748-54.
76. McGeer AJ, Lee W, McArthur M et coll. *Use of zanamivir to control an outbreak of influenza A in a nursing home.* [Résumé 609] Clin Infect Dis 2000;31:318.
77. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et coll. *Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail elderly population.* J Am Geriatr Soc 2001;49:1025-031.
78. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et coll. *Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function.* Ann Intern 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.

Eleanor Paulson
Editor-in-Chief
(613) 957-1788

Rachel Geitzler
Editor
(613) 952-3299

Nicole Beaudoin
Assistant Editor
(613) 957-0841

Francine Boucher
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2
Ottawa, Ontario K1A 0L2

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

Annual subscription: \$96 (plus applicable taxes) in Canada; \$126 (U.S.) outside Canada.

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

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2002

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'exacitude, 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.

Eleanor Paulson
Rédactrice en chef
(613) 957-1788

Rachel Geitzler
Rédactrice
(613) 952-3299

Nicole Beaudoin
Rédactrice adjointe
(613) 957-0841

Francine Boucher
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, pré Tunney, I.A. 0602C2
Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

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

Abonnement annuel : 96 \$ (et frais connexes) au Canada; 126 \$ US à l'étranger.

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

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2002