

CCDR RMTTC

15 August 2003 • Volume 29 • ACS-4

le 15 août 2003 • Volume 29 • DCC-4

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)*†

STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION FOR THE 2003-2004 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. People 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 here may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs.

Introduction

The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 2003-2004 season. The present statement contains new information on influenza epidemiology, and updated sections on the immunization of health care workers (HCWs) and adverse reactions.

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

* **Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. A. King (Executive 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. T. Freeman (CFPC), Dr. A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. A. McCarthy (CIDS), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC).

Ex-Officio Representatives: Dr. A. Klein and Dr. H. Rode (BREC), Dr. R. Ramsingh (FNIHNB), Dr. T. Tam (CIDPC).

† This statement was prepared by Dr. Pamela 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 2003-2004

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 2003-2004. La présente déclaration contient de nouveaux renseignements sur l'épidémiologie de la grippe ainsi que des sections mises à jour sur la vaccination des travailleurs de la santé et sur les réactions indésirables.

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, des inhibiteurs de la neuraminidase avaient été homologués pour le traitement, mais non pour la chimioprophylaxie, de 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.**

* **Membres :** D^{re} M. Naus (présidente), D^{re} A. King (secrétaire exécutive), D^r I. Bowmer, D^r G. De Serres, D^r S. Dobson, D^{re} J. Embree, D^r I. Gemmill, D^{re} J. Langley, D^{re} A. McGeer, D^r P. Orr, D^r B. Tan, A. Zierler.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^r J. Carsley (ACPS), D^r T. Freeman (CFMC), D^{re} A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), D^r B. Larke (CMHC), D^{re} B. Law (CCEC), D^r V. Lentini (MDN), D^{re} A. McCarthy (SCMI), D^r J. Salzman (CCMTMV), D^r L. Samson (SCP), D^r D. Scheifele (CAIRE), D^{re} M. Wharton (CDC).

Représentants d'office : D^{re} A. Klein et H. Rode (CEPBR), D^{re} R. Ramsingh (DGSPNI), D^{re} T. Tam (CPCMI).

† Cette déclaration a été rédigée par D^{re} Pamela Orr et a été approuvée par le CCNI.



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

The 2002-2003 influenza season in Canada was relatively mild. National surveillance indicators (laboratory surveillance, and reporting of provincial and territorial activity levels) showed that influenza A activity peaked during the first week of January 2003 (week 1) and that influenza B activity peaked during the last 2 weeks of March 2003 (weeks 12 and 13).

An increase in laboratory-confirmed influenza activity began in Ontario in October and November 2002, reaching a peak in that province in early January (week 1). Quebec reported a broad season from January through April. The Prairie provinces and British Columbia reported similar seasons from late January through April. The Atlantic provinces also had a broad season, running from late January through March.

The peak of the influenza season varies by year and by influenza type (A or B). During the 2001-2002 season, which was relatively mild and in which influenza A predominated, influenza activity peaked during the last weeks of March. The 2000-2001 season had bimodal peaks with influenza B peaking during week 1 and influenza A peaking in week 5. The 1999-2000 season peaked at the end of December (week 52), and influenza A predominated.

During the 2002-2003 season, sentinel physicians reported 10 to 40 visits for influenza-like illness (ILI) per 1,000 patient visits per week, which was at or below the weekly average for the preceding six influenza seasons. Only four provinces, Ontario (week 4), Saskatchewan (weeks 10-12), Alberta (week 11), and British Columbia (weeks 6-10), reported widespread influenza activity.

Influenza A predominated in the 2002-2003 season in Prince Edward Island, New Brunswick, Quebec and Ontario, whereas influenza B predominated in Newfoundland and Labrador, Nova Scotia, Manitoba, Saskatchewan, Alberta and British Columbia. Ontario reported a significantly greater proportion of their isolates as influenza A as compared with other provinces and territories (96.2% versus 6% to 75%). Between 25 August, 2002, and 10 May, 2003, the Centre for Infectious Disease Prevention and Control (CIDPC) received reports on 46,177 laboratory tests for influenza; 3,291 tests (7.1%) were confirmed as positive for influenza and, of those, 1,891 (57.5%) were identified as influenza A and 1,400 (42.5%) as influenza B. Of the influenza B identifications, the majority (55%) were from Saskatchewan and Alberta. Manitoba and British Columbia reported some late season influenza A identifi-

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.

La saison grippale 2002-2003 a été relativement peu active. 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 A avait atteint un sommet durant la première semaine de janvier 2003 (semaine 1) et que celle du virus de type B avait culminé au cours des 2 dernières semaines de mars 2003 (semaines 12 et 13).

L'activité du virus grippal confirmée en laboratoire a commencé à augmenter en Ontario en octobre et novembre 2002, atteignant son point maximal au début de janvier (semaine 1). Au Québec, la saison a été assez étendue, allant de janvier à avril. Les provinces des Prairies et la Colombie-Britannique ont enregistré des saisons similaires, de la fin de janvier à avril. Dans les provinces Atlantiques, la saison a également été étendue, de la fin de janvier à mars.

Le pic d'activité grippale varie selon l'année et le type de virus (A ou B). Durant la saison 2001-2002, qui a été relativement peu active et a été dominée par la grippe A, l'activité grippale a atteint un sommet durant les dernières semaines de mars. La saison 2000-2001 a connu deux pics différents, l'activité du virus B ayant culminé durant la semaine 1 et celle du virus A pendant la semaine 5. Au cours de la saison 1999-2000, l'activité grippale a atteint son point maximal à la fin de décembre (semaine 52) et le virus de type A a prédominé.

Durant la saison 2002-2003, les médecins sentinelles ont signalé 10 à 40 consultations pour des syndromes grippaux (SG) pour 1 000 consultations de patients par semaine, ce qui est équivalent ou inférieur à la moyenne hebdomadaire des six saisons grippales précédentes. Seules quatre provinces, l'Ontario (semaine 4), la Saskatchewan (semaines 10-12), l'Alberta (semaine 11) et la Colombie-Britannique (semaines 6-10), ont déclaré une activité grippale assez répandue.

Le virus grippal de type A a prédominé durant la saison 2002-2003 à l'Île-du-Prince-Édouard, au Nouveau-Brunswick, au Québec et en Ontario, alors que le virus B a été prépondérant à Terre-Neuve-et-Labrador, en Nouvelle-Écosse, au Manitoba, en Saskatchewan, en Alberta et en Colombie-Britannique. En Ontario, on a signalé une proportion beaucoup plus forte d'isolats du virus grippal A que dans les autres provinces et les territoires (96,2 % c. 6 % à 75 %). Entre le 25 août 2002 et le 10 mai 2003, le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI) a reçu 46 177 rapports de laboratoire pour les virus grippaux; 3 291 rapports (7,1 %) étaient positifs, et le virus grippal A avait été identifié à 1 891 reprises (57,5 %), comparativement à 1 400 (42,5 %) pour le virus grippal B. La majorité des isolats identifiés comme appartenant au type B (55 %) provenaient de la Saskatchewan et de l'Alberta. Le Manitoba et la Colombie-Britannique ont signalé quelques cas de grippe A à la fin de la saison. En Colombie-Britannique, certains des cas

cations. In British Columbia, some of the late season influenza A identifications were related to importation of cases from an airline flight originating in New Delhi⁽¹⁾.

From 18 September, 2002, through 12 May, 2003, the National Microbiology Laboratory (NML) antigenically characterized 476 influenza viruses received from provincial and hospital laboratories: 50 (10.5%) were influenza A (H3N2) viruses, 75 (15.8%) were influenza A (H1N1) viruses, 253 (53.2%) were influenza A (H1N2) viruses, and 98 (20.6%) were influenza B viruses. All of the influenza A (H3N2) isolates that were characterized antigenically by hemagglutination-inhibition (HI) tests were similar to A/Panama/2007/99, the H3N2 component of the 2002-2003 influenza vaccine. However, genetic analyses of 15 A (H3N2) isolates showed that nine were A/Fujian/411/2002-like and six were A/Panama/2007/99-like. All of the influenza B viruses that were characterized belonged to the Victoria lineage and were similar antigenically to the vaccine strain B/Hong Kong/330/01. The recent influenza A (H1N2) appears to have resulted from the re-assortment of the genes of currently circulating influenza A (H1N1) and A (H3N2) subtypes. Because the hemagglutinin proteins of the influenza A (H1N2) viruses are similar to those of the currently circulating A (H1N1) viruses, and the neuraminidase proteins are similar to those of currently circulating A (H3N2) viruses, the 2002-03 influenza vaccine should have provided protection against influenza A (H1N2) viruses.

In Europe, the rate of ILI remained below baseline levels in October and November 2002. In December, local outbreaks due to influenza B were reported by Spain and the Russian Federation. Influenza in several other countries began to increase in early January 2003. Between January and February 2003, some European countries reported influenza outbreaks whereas others reported low influenza activity. Although influenza B virus dominated in many countries in Europe, influenza A viruses have been increasingly detected, mostly subtype A (H3N2), especially in the Russian Federation. Influenza A (H1N2) was also isolated, in northern France⁽²⁾.

Globally, the majority of influenza A (H1N1) and A (H1N2) viruses were antigenically closely related to A/New Caledonia/20/99. The neuraminidases of H1N2 viruses were closely related to those of contemporary H3N2 viruses. Influenza (H3N2) viruses tested with HI tests were antigenically heterogeneous. While many viruses were closely related to the A/Moscow/10/99 and A/Panama/2007/99 reference viruses, an increasing proportion of recent (late season) isolates was distinguishable from A/Panama/2002/99 and similar to A/Fujian/411/2002⁽³⁾.

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 2003-2004 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. Since there is currently no A/Fujian/411/2002-like virus, isolated in embryonic eggs, that is suitable as a vaccine candidate, and since many recent isolates are antigenically closely related to A/Panama/2007/99, it is recommended that the A (H3N2) component of vaccines to be used in the 2003-2004 season contain an A/Moscow/10/99 (H3N2)-like virus. Circulating influenza A (H1N2) viruses are the result of reassortment of influenza A (H1N1) and A (H3N2) viruses. For this reason, antibody against influenza

de grippe A identifiés en fin de saison étaient liés à l'importation du virus par des passagers à bord d'un vol en provenance de New Delhi⁽¹⁾.

Entre le 18 septembre 2002 et le 12 mai 2003, le Laboratoire national de microbiologie (LNM) a procédé à la caractérisation antigénique de 476 isolats de virus de la grippe envoyés par des laboratoires provinciaux et hospitaliers : 50 (10,5 %) isolats A (H3N2), 75 (15,8 %) isolats A (H1N1), 253 (53,2 %) isolats A (H1N2) et 98 (20,6 %) isolats B. Tous les virus grippaux A (H3N2) caractérisés par des réactions d'inhibition de l'hémagglutination (IH) étaient antigéniquement semblables à la souche vaccinale A/Panama/2007/99 (H3N2) utilisée en 2002-2003. Parmi les 15 isolats du virus A (H3N2) ayant subi une analyse génétique, neuf étaient cependant analogues à la souche A/Fujian/411/2002 et six à la souche A/Panama/2007/99. Tous les virus B caractérisés appartenaient à la lignée Victoria et étaient similaires sur le plan antigénique à la souche vaccinale B/Hong Kong/330/01. La souche A (H1N2) apparue récemment semble résulter d'un réassortiment génétique des sous-types A (H1N1) et A (H3N2) présentement en circulation. Comme l'hémagglutinine du nouveau virus A (H1N2) est semblable aux points de vue antigénique et génétique à celle des virus A (H1N1) circulant actuellement et que la neuraminidase est similaire à celle des souches A (H3N2) en circulation, le vaccin antigrippal 2002-2003 devrait avoir conféré une protection contre les virus A (H1N2).

En Europe, le taux de SG est demeuré en deçà des niveaux de référence en octobre et novembre 2002. En décembre, des éclosions locales de grippe B ont été signalées par l'Espagne et la Fédération de Russie. L'incidence de la grippe a commencé à croître dans plusieurs autres pays au début de janvier 2003. Entre janvier et février 2003, certains pays d'Europe ont fait état d'éclosions de grippe alors que d'autres ont enregistré une faible activité grippale. Bien que le virus B ait dominé dans bien des pays d'Europe, les virus A ont été de plus en plus souvent détectés, la plupart étant du sous-type A (H3N2), en particulier dans la Fédération de Russie. Le sous-type A (H1N2) a également été isolé dans le nord de la France⁽²⁾.

À l'échelle mondiale, la majorité des virus A (H1N1) et A (H1N2) étaient étroitement apparentés sur le plan antigénique à la souche A/New Caledonia/20/99. Les neuraminidases des virus H1N2 étaient étroitement apparentées à celles des virus H3N2 contemporains. Les virus H3N2 testés par IH étaient antigéniquement hétérogènes. S'il est vrai que de nombreux virus s'apparentaient étroitement aux souches de référence A/Moscow/10/99 et A/Panama/2007/99, il reste qu'une proportion croissante d'isolats récents (fin de saison) se distinguaient des souches A/Panama/2002/99 et étaient analogues à A/Fujian/411/2002⁽³⁾.

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 2003-2004 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). Étant donné qu'actuellement, aucun virus analogue à la souche A/Fujian/411/2002 isolé sur des œufs embryonnés ne convient pour le vaccin et que de nombreux isolats récents sont étroitement apparentés du point de vue antigénique à A/Panama/2007/99, il est recommandé d'utiliser comme composant A (H3N2) des vaccins pour la saison 2002-2003 une souche apparentée à 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

A (H1N1) and A (H3N2) vaccine strains is expected to provide protection against circulating influenza A (H1N2) viruses.

Immunization against influenza

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 after vaccination. The production and persistence of antibody after vaccination depends on numerous factors, including age, prior and subsequent exposure to antigens, presence of immunodeficiency states and polymorphisms in HLA class II molecules. Humoral antibody levels, which correlate with vaccine protection, are generally achieved by 2 weeks after immunization. It is postulated that immunity after the inactivated vaccine lasts < 1 year⁽⁴⁾. However, in the elderly, antibody levels may fall below protective levels within 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 on the basis of local epidemiology, recognition of the need to use patient contact with health care providers as opportune moments for immunization, and programmatic issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. HCWs should use every opportunity to give vaccine to any individual at risk who has not been immunized during the current season, even after influenza activity has been documented in the community.

SARS and pandemic influenza

The similarity in clinical presentation between influenza and severe acute respiratory syndrome (SARS) poses problems in diagnosis⁽⁵⁾. Rapid testing methods for coronavirus, the putative etiologic pathogen in SARS patients, are being developed. SARS serves as a reminder of HCWs' increased risk of acquiring respiratory virus infections and their ability to transmit to high-risk patients. At this time, NACI re-emphasizes the importance of influenza vaccination for the recommended recipients listed in this statement in order to decrease influenza-related morbidity and mortality and prevent influenza illness and transmission among those caring for patients affected with SARS. In addition, reducing influenza morbidity may reduce the role of influenza as a diagnostic confounder in SARS-affected areas.

In February 2003, at the time of early recognition of SARS cases in China, cases of influenza A (H5N1) occurred in a family of Hong Kong residents who had recently travelled to Fujian Province. The ongoing circulation of multiple genotypes of H5N1 virus, reassorting with other avian influenza viruses, raises the spectre of a newly emerging pandemic strain^(5,6). The World Health Organization (WHO) has published guidelines for enhanced surveillance of influenza A (H5N1)⁽⁶⁾.

souches vaccinales A (H1N1) et A (H3N2) devraient offrir une protection contre les virus grippaux A (H1N2) circulants.

Immunisation contre la grippe

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⁽⁴⁾. 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. Pour obtenir d'autres conseils concernant le moment indiqué pour les programmes de vaccination, on peut consulter les médecins hygiénistes locaux. Les travailleurs de la santé doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même une fois que l'activité grippale a été documentée dans la collectivité.

Le SRAS et la pandémie de grippe

Le tableau clinique de la grippe et celui du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) sont assez similaires, ce qui complique le diagnostic⁽⁵⁾. Des méthodes rapides de détection du coronavirus, pathogène qu'on soupçonne d'être responsable du SRAS, sont en train d'être mises au point. Le problème du SRAS nous rappelle que les travailleurs de la santé courent un plus grand risque de contracter des infections respiratoires d'origine virale et peuvent les transmettre aux patients à risque élevé. Pour l'heure, le CCNI souligne à nouveau l'importance de la vaccination antigrippale dans le cas des personnes pour qui le vaccin est recommandé afin de réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe et de prévenir la grippe et sa transmission chez les personnes qui soignent des patients atteints du SRAS. De plus, en réduisant la morbidité liée à la grippe, on pourra réduire le rôle de cette maladie comme facteur de confusion dans le diagnostic du SRAS.

En février 2003, au moment où les premiers cas de SRAS ont été reconnus en Chine, des cas de grippe A (H5N1) sont survenus dans une famille de Hong Kong qui avait séjourné récemment dans la province de Fujian. La circulation constante de plusieurs génotypes de virus H5N1, qui se réassortissent avec d'autres virus responsables de la grippe aviaire, ravive l'inquiétude au sujet d'une nouvelle souche pandémique émergente^(5,6). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié des lignes directrices pour une surveillance renforcée de la grippe A (H5N1)⁽⁶⁾.

Other potential candidates for pandemic influenza virus include H9N2, H6N1 and H7N7 strains⁽⁵⁾. Since February 2003 the Netherlands has reported outbreaks of avian influenza A (H7N7) in poultry, as well as cases in pigs and humans^(7,8). Bird deaths from H7N7 have been reported in Belgium and Germany. The organism appears to be highly pathogenic. There is little or no antibody protection against these viruses in human populations. WHO has recommended enhanced surveillance among humans and susceptible animals (chickens, turkeys, and pigs) in the affected countries. The WHO Global Influenza Surveillance Network is assembling a test kit for the identification of influenza A (H7N7), and has started work on the development of a vaccine.

Recommendations for the prevention and control of influenza during the 2003-2004 influenza season follow.

Recommended recipients

The 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 of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services. However, significant morbidity and societal costs are also associated with seasonal inter-pandemic influenza illness and its complications occurring in healthy children and adults. **For this reason, healthy adults and children should be encouraged to receive the vaccine.**

People at high risk of influenza-related complications

- **Adults and children with chronic cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis and asthma) 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.
- **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 health care 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

Au nombre des autres virus qui pourraient causer une pandémie de grippe figurent les souches H9N2, H6N1 et H7N7⁽⁵⁾. Depuis février 2003, les Pays-Bas ont signalé des éclosions de grippe aviaire du sous-type A (H7N7) dans la volaille, de même que des cas chez les cochons et les humains^(7,8). En Belgique et en Allemagne, on a fait état de morts d'oiseaux infectés par un virus H7N7. L'organisme semble très pathogène. Les populations humaines sont peu ou pas du tout protégées (anticorps) contre ces virus. L'OMS a recommandé de renforcer la surveillance chez les humains et les animaux susceptibles (poulets, dindes et cochons) dans les pays touchés. Le Réseau mondial de surveillance OMS de la grippe est en train de constituer une trousse pour l'identification du virus A (H7N7) et a commencé à travailler à la mise au point d'un vaccin.

Voici les recommandations pour la prévention et la lutte contre la grippe durant la saison grippale 2003-2004.

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 ainsi que l'impact de la maladie dans les collectivités, ils doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui assurent des services communautaires essentiels. Toutefois, la grippe saisonnière et ses complications qui frappent les enfants et adultes en santé entre les pandémies entraînent une morbidité élevée et d'importants coûts sociaux. **Pour cette raison, on se doit d'encourager les adultes et les enfants en bonne santé à se faire vacciner.**

Personnes à haut risque de complications liées à la grippe

- **Adultes et enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique du pancréas [mucoviscidose] et l'asthme) suffisamment graves pour requérir un suivi médical régulier ou des soins à l'hôpital.** Les maladies cardiaques et pulmonaires chroniques sont des facteurs de risque très importants de morbidité et de mortalité attribuables à la grippe.
- **Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.** Ces sujets présentent généralement au moins un des problèmes de santé énumérés pour le groupe précédent. En outre, la vie en établissement peut être propice à la propagation de la maladie. Des études ont montré que l'utilisation du vaccin dans un tel milieu entraîne une baisse du nombre de cas de grippe, des taux d'hospitalisation, de pneumonie et de mortalité.
- **Personnes ≥ 65 ans.** Le risque de maladie grave et de décès liés à la grippe est modérément accru chez les personnes bien portantes de cet âge, mais il n'est pas aussi marqué que chez les sujets présentant une maladie chronique sous-jacente. La vaccination est un moyen efficace de prévenir l'hospitalisation et le décès et entraîne des économies directes au chapitre des soins de santé.
- **Adultes et enfants souffrant d'affections chroniques comme le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques, le cancer, un déficit immunitaire, une immunodépression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement), une néphropathie, l'anémie ou une hémoglobinopathie.** Le vaccin antigrippal permet de réduire efficacement le nombre d'hospitalisations chez les adultes atteints du diabète. Son efficacité chez les enfants souffrant de maladies métaboliques et rénales est incertaine, mais cela ne devrait pas empêcher d'envisager l'administration du

of the vaccine. Immunosuppressed patients are at increased risk of 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 HIV infected patients.

Influenza may result in significant morbidity and mortality among HIV-infected individuals. Influenza vaccination has not been shown to cause a significant sustained decrease in CD4+ T-lymphocyte cell count or progression of HIV disease in HIV-infected individuals. 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⁽⁹⁾. During a 1996 outbreak of influenza in a residential facility for HIV infected people, 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⁽¹⁰⁾. 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^(11,12).

- **Children and adolescents (age 6 months to 18 years) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid.** This therapy might increase the risk of Reye'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 currently 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, and in the northern hemisphere from November through March. Travel may expose individuals to infectious people from other regions of the world and to situations (e.g. cruise ships) that facilitate the transmission of influenza^(13,14). The effectiveness of influenza immunization for travellers may vary, depending on differences between influenza strains encountered abroad and those included in the current vaccine available in Canada. There is insufficient evidence at this time to advise in favour of 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⁽¹⁵⁾.

People capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza-related complications

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

- **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⁽¹⁵⁻²³⁾: HCWs in long-term care facilities, hospitals, and outpatient settings; employees of long-term care facilities who have patient contact; and those

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. On n'a pas fait état d'une diminution importante du nombre de lymphocytes T CD4+ ni d'une progression de la maladie chez les personnes infectées par le VIH qui ont été vaccinées contre la grippe. La vaccination antigrippale **est** un moyen efficace de prévenir 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⁽⁹⁾. 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⁽¹⁰⁾. 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^(11,12).

- **Enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) atteints de maladies qui nécessitent un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.** Ce traitement peut accentuer le risque de syndrome de Reye à la suite d'une grippe.
- **Personnes à risque élevé de complications de la grippe qui 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 (p. ex., croisières sur un navire) propices à la transmission de la grippe^(13,14). L'efficacité du vaccin administré aux voyageurs peut varier selon que les souches grippales circulant dans le pays visité diffèrent de celles incluses dans le vaccin reçu au Canada. 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⁽¹⁵⁾.

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⁽¹⁵⁻²³⁾: les travailleurs de la santé des établissements de soins de longue durée (ESLD), des hôpitaux et des services de consultations externes; les

who provide services within relatively closed settings to people at high risk (e.g. providers of home-care services, crew members on ships that cater to those at high risk).

- **Household contacts (including children) of people at high risk, especially those 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 due to respiratory and other illnesses⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Further comments regarding recommended recipients

- **Immunization of healthy people**

Any individuals who wish to protect themselves 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⁽²⁶⁻³⁵⁾. The potential benefits of influenza immunization in healthy adults and children depend on numerous factors, including seasonal viral virulence and attack rates, the match between vaccine and circulating viral strains, protective immunity in previously infected individuals, vaccine side effects, and the costs of vaccination and of influenza-associated morbidity. 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 depend on modelling of these factors within populations as well as assessing health priorities, resources, and pragmatic programmatic issues^(24,36-38).

In the United States, the American Academy of Family Physicians (AAFP) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommend that the age of universal influenza vaccination of adults be ≥ 50 years of age⁽¹⁵⁾. The primary rationale is that many people aged 50 to 64 years have high-risk conditions such as diabetes mellitus or heart disease, yet the influenza immunization rate among U.S. adults with high-risk chronic medical conditions in this age group is low. The low immunization rate is a result of people in this group being unaware that they have a high-risk condition, of lack of health care access, or failure of HCWs to deliver immunization. Age-based influenza guidelines may be more successful than previous guidelines, based on recognition of the specific high-risk condition, in reaching individuals with medical conditions that put them at higher risk of influenza. 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

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 des contacts familiaux 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 perturbées le moins possible durant les épidémies. Les employeurs et leurs employés devraient songer à se faire vacciner chaque année, car il a été établi que l'immunisation contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres troubles⁽²⁴⁻²⁶⁾.

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⁽²⁶⁻³⁵⁾. Les avantages possibles de l'immunisation antigrippale des adultes et des enfants en bonne santé 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^(24,36-38).

Aux États-Unis, l'American Academy of Family Physicians et l'American Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommandent que la vaccination antigrippale universelle des adultes se fasse à l'âge de ≥ 50 ans⁽¹⁵⁾. Leur principale justification tient à ce que de nombreuses personnes de 50 à 64 ans souffrent d'affections à haut risque, comme le diabète sucré ou une cardiopathie, et que le taux d'immunisation antigrippale chez les adultes américains ayant des problèmes de santé chroniques à haut risque dans ce groupe d'âge 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 professionnels 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 et axées 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

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 ACIP on the basis of case reports, observational studies, and a retrospective case-control study of a selected Tennessee population⁽³⁹⁾. Whether the results of these studies can be generalized 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 be achieved through the use of the influenza vaccine in this population is unknown⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. NACI concludes that there is insufficient evidence at this time to recommend the routine immunization of otherwise healthy Canadian women who are pregnant during the influenza season.

Administration of influenza vaccine

Dosage schedule

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

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

Table 1. Recommended influenza vaccine dosage, by age, for the 2003-2004 season

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

* 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. Healthy adults receiving the split-virus vaccine have shown no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms compared with

façon de joindre et d'immuniser les sujets appartenant aux **Groupes pour qui le vaccin est recommandé.**

- **Vaccination contre la grippe des 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 qui appartiennent 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⁽³⁹⁾. 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⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. 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. Des vaccins sous-unitaires sont offerts au Canada. Les enfants de < 9 ans n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir deux doses du vaccin sous-unitaire, à 4 semaines d'intervalle. La deuxième dose n'est pas nécessaire si l'enfant a déjà reçu une dose ou plus du vaccin pendant une saison grippale antérieure.

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 2003-2004

Âge	Type de vaccin	Dose (mL)	N ^{bre} 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 privilégiée. On recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde chez les adultes et les enfants de > 18 mois et dans la région antéro-latérale 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. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en

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 in individuals after influenza vaccination, but a causal relation has not been proven^(45,46).

A case report postulated that influenza vaccination may have caused a significant increase in carbamazepine blood levels in a 14-year-old child⁽⁴⁷⁾.

Guillain-Barré syndrome (GBS) associated with influenza vaccination has been observed in a minority of influenza seasons over the last two decades. Apart from the 1976-1977 swine 'flu season, the risk of GBS associated with influenza vaccination is small. In a retrospective study of the 1992-93 and 1993-94 seasons in four U.S. states⁽⁴⁸⁾, the relative risk of GBS occurring within 6 weeks after influenza vaccination, adjusted for age and sex, was 1.7 (95% confidence intervals 1.0, 2.8; $p = 0.04$), suggesting slightly more than one additional case of GBS per million people vaccinated against influenza.

In comparison, the morbidity and mortality associated with influenza are much greater.

In Canada the background incidence of GBS was estimated at just over 20 cases per million population in a study done in Ontario and Quebec⁽⁴⁹⁾. 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, or whether influenza vaccination is causally associated with increased risk of recurrent GBS in people with a previous history of GBS. Avoiding subsequent influenza vaccination of people 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.

Conjunctivitis and/or respiratory symptoms following influenza immunization were reported sporadically before 2000 in Canada, the United States, and Europe^(50,51). However, during the 2000-2001 influenza season, Health Canada received an increased number of vaccine-associated symptoms and signs, which were subsequently described as oculorespiratory syndrome (ORS)⁽⁵⁰⁾. The case definition (revised in 2001) is as follows: the onset of bilateral red eyes and/or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing, hoarseness or sore throat) and/or facial swelling occurring within 24 hours of influenza immunization⁽⁵²⁾. Assessment of the severity of ORS symptoms is based on the perception of the individual: mild (easily tolerated; present but not problematic), moderate (interferes with activities of daily living; bothersome, requires activity changes and possibly medication), or severe (prevents activities of daily living; unable to work or sleep).

The pathophysiologic mechanism underlying ORS remains unknown. Initial attention focused on the potential role of large aggregates of unsplit virions in vaccine products⁽⁵²⁾. Studies suggest that ORS is not the manifestation of an anaphylactic allergic response⁽⁵³⁾.

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 après la vaccination contre la grippe, mais aucun rapport de cause à effet n'a pu être établi^(45,46).

Selon un rapport de cas, la vaccination contre la grippe pourrait avoir entraîné une augmentation significative des taux sanguins de carbamazépine chez un enfant de 14 ans⁽⁴⁷⁾.

Depuis les deux dernières décennies, on n'a observé une association entre le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et la vaccination antigrippale 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 est faible. Dans une étude rétrospective portant sur les saisons 1992-1993 et 1993-1994 menée dans quatre États américains⁽⁴⁸⁾, 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.**

Au Canada, l'incidence de base du SGB a été estimée à un peu plus de 20 cas pour un million d'habitants dans une étude réalisée en Ontario et au Québec⁽⁴⁹⁾. 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.

Une conjonctivite ou des symptômes respiratoires à la suite de la vaccination antigrippale ont été signalés de façon sporadique avant 2000 au Canada, aux États-Unis et en Europe^(50,51). Durant la saison grippale 2000-2001, Santé Canada a cependant reçu un nombre accru de rapports de symptômes et de signes associés au vaccin, qui ont par la suite été décrits comme un syndrome oculo-respiratoire (SOR)⁽⁵⁰⁾. La définition de cas (qui a été révisée en 2001) se lit comme suit : l'apparition d'une rougeur oculaire bilatérale ou de symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer, à avaler, voix rauque ou mal de gorge) et/ou œdème facial survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination antigrippale⁽⁵²⁾. L'évaluation de la gravité des symptômes du SOR se fonde sur la perception de la personne : légers (facilement tolérés; présents mais ne causant pas de problème), modérés (nuisent aux activités de la vie quotidienne; dérangent, nécessitent une modification des activités et peut-être une médication) ou graves (empêchent d'effectuer des activités de la vie quotidienne; empêchent de travailler ou de dormir).

Le mécanisme physiopathologique sous-tendant le SOR demeure obscur. On s'est attardé tout d'abord sur le rôle potentiel d'importants agrégats de virions non fractionnés dans les vaccins⁽⁵²⁾. Des études semblent indiquer que le SOR n'est pas la manifestation d'une réponse allergique de type

Potential etiologic hypotheses have been discussed in recent publications⁽⁵²⁻⁵⁷⁾.

After the 2000-2001 influenza season, fewer cases of ORS cases were reported to Health Canada⁽⁵²⁾. Those reported have occurred in association with both influenza vaccines marketed in Canada⁽⁵⁸⁾. Surveillance for all vaccine-associated adverse events (VAAE), including ORS, is ongoing.

Approximately 5% to 25% of patients who have previously experienced ORS may have a recurrence attributable to the vaccine^(52,56-59). However, most recurrences are less severe than the previous episode^(52,55,56). People who experience a recurrence of ORS upon revaccination do not necessarily have further episodes of ORS associated with future vaccinations⁽⁵⁷⁾.

Individuals who have experienced mild or moderate ORS symptoms, or severe ORS without lower respiratory symptoms (bilateral red eyes, cough, sore throat, hoarseness, facial swelling), may be safely re-immunized with influenza vaccine. Data on clinically significant adverse events do not support the preference of one vaccine product over another when those who have previously experienced ORS are revaccinated^(57,58).

Expert review of the risks and benefits of vaccination should be sought for those who have previously had severe lower respiratory symptoms (wheeze, chest tightness, difficulty breathing) within 24 hours of influenza vaccination. Expert review should also be sought for those experiencing severe difficulty in swallowing or symptoms that are not listed in the ORS case definition (e.g. severe throat constriction) but that raise concern regarding the safety of re-immunization. This advice may be obtained from the local Medical Officers of Health or other experts in infectious disease, allergy/immunology, and/or public health. Health care providers who are unsure whether an individual previously experienced ORS or had an IgE-mediated hypersensitivity immune response should seek consultative advice. In view of the considerable morbidity and mortality associated with influenza, a diagnosis of influenza vaccine allergy should not be made without confirmation (which may involve skin testing) from an allergy/immunology expert.

Please refer to the *Canadian Immunization Guide*⁽⁶⁰⁾ for further details about administration of vaccine and management of adverse events.

Contraindications and precautions

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

Adults with acute febrile illness should usually 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. Health care providers should take the

anaphylactique⁽⁵³⁾. Différentes hypothèses quant à l'étiologie possible ont été avancées dans des publications récentes⁽⁵²⁻⁵⁷⁾.

Après la saison grippale 2000-2001, un plus petit nombre de cas de SOR ont été signalés à Santé Canada⁽⁵²⁾. Les cas déclarés sont survenus après l'administration des deux vaccins antigrippaux commercialisés au Canada⁽⁵⁸⁾. La surveillance de tous les effets secondaires associés aux vaccins (ESAV), y compris du SOR, se poursuit.

Environ 5 % à 25 % des patients qui ont déjà présenté un SOR peuvent connaître une récurrence à la suite du vaccin^(52,56-59). Toutefois, la plupart des récurrences sont moins graves que l'épisode précédent^(52,55,56). Les personnes revaccinées qui souffrent à nouveau du SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de SOR si elles reçoivent le vaccin dans l'avenir⁽⁵⁷⁾.

Les personnes qui ont manifesté des symptômes légers ou modérés du SOR ou un SOR sévère sans symptômes d'infection respiratoire des voies inférieures (rougeur oculaire bilatérale, toux, mal de gorge, voix rauque, œdème facial) peuvent recevoir à nouveau en toute sécurité le vaccin antigrippal. Les données sur les événements indésirables présentant un intérêt clinique ne militent pas en faveur d'un vaccin plutôt qu'un autre lors de la revaccination des sujets qui ont déjà souffert du SOR^(57,58).

Il faudrait demander à un expert d'examiner les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes qui ont déjà présenté des symptômes graves d'infection respiratoire des voies inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination. Il faudrait également consulter un expert dans le cas des sujets qui présentent une dysphagie grave ou des symptômes qui ne sont pas énumérés dans la définition de cas du SOR (p. ex., constriction grave de la gorge) mais suscitent des craintes quant aux dangers de la revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergie/immunologie ou en santé publique. Les professionnels de la santé qui ne sont pas sûrs si une personne a déjà souffert du SOR ou a eu une réponse d'hypersensibilité médiée par des IgE devrait demander conseil. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité très importantes associées à la grippe, un diagnostic d'allergie au vaccin antigrippal ne devrait être posé qu'après confirmation (notamment au moyen d'un test cutané) par un expert en allergie/immunologie.

Veuillez consulter la *Guide canadien d'immunisation*⁽⁶⁰⁾ 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 pas normalement 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 donné en même temps qu'un autre vaccin, pourvu qu'on utilise un point d'injection et un dispositif d'administration (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

opportunity to vaccinate eligible people against pneumococcal disease when influenza vaccine is given.

Storage

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

Strategies for reducing the impact of influenza

The effectiveness of influenza vaccine varies, depending upon the age and immunocompetence of the vaccine recipient, and 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 people living in the community. Studies of elderly people 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 the 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 long-term care facility (LTCF) residents and 20% to 40% of adults and children with medical conditions listed previously receive vaccine annually⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾. Studies of HCWs in hospitals and LTCFs have shown vaccination rates of 26% to 61%⁽⁶²⁻⁶⁵⁾.**

This low rate of utilization is due both to failure of the health care system to offer the vaccine and to refusal by people 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⁽¹⁹⁻²¹⁾.** Educational efforts aimed at HCWs and the public should address common concerns about vaccine effectiveness and adverse reactions. These include the beliefs of patients at risk, health care workers, 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⁽⁶⁶⁾.

The advice of a health care 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 to allow nurses to administer vaccine, and simultaneous immunization of staff and patients in nursing homes and chronic care facilities. In these settings, increased vaccination rates are associated with a single non-physician staff person organizing the program, having program aspects covered by written policies, establishing a policy of obtaining consent on admission that is durable for

vaccin contre la grippe, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner les personnes admissibles contre le pneumocoque.

Entreposage

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

Stratégies visant à atténuer les effets de la grippe

L'efficacité du vaccin antigrippal varie selon l'âge et l'immunocompétence de la personne vaccinée ainsi que selon le degré de similitude entre la souche virale utilisée dans le vaccin et celle qui circule pendant la saison grippale. Lorsque le vaccin est bien assorti, il a été établi qu'il prévient la grippe confirmée en laboratoire chez environ 70 % 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 des suites d'une infection grippale ou de ses complications. Les programmes de vaccination antigrippale devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. **Néanmoins, seulement de 70 % à 91 % des résidents des ESLD et de 20 % à 40 % des adultes et des enfants souffrant des maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin antigrippal chaque année⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾. 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⁽⁶²⁻⁶⁵⁾.**

Ce faible taux d'utilisation tient, d'une part, au fait que le système de santé n'offre pas le vaccin et, d'autre part, au fait que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont à tort convaincus de son inefficacité ou de son inutilité. **Les travailleurs de la santé et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement, de mettre en œuvre et de respecter les recommandations relatives à l'immunisation antigrippale afin de réduire le risque d'infection et de complications dans les populations vulnérables dont ils s'occupent⁽¹⁹⁻²¹⁾.** Les programmes d'éducation à l'intention des travailleurs de la santé 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⁽⁶⁶⁾.

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 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 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 ESLD canadiens, des taux accrus de vaccination ont été associés à un programme organisé par un seul employé non médecin, à l'existence de politiques écrites portant sur divers aspects du programme, à l'adoption d'une politique visant à obtenir

future years, and automatically administering vaccine to residents whose guardians cannot be contacted for consent;

- vaccination of people at high risk who are being discharged from hospital or are visiting the emergency department in the autumn;
- promotion of influenza vaccination in clinics where high-risk groups are seen (e.g. cancer clinics, cardiac clinics, and pulmonary clinics);
- use of community newspapers, radio, television, and 'flu-information lines, and collaboration with pharmacists and specialist physicians to distribute positively framed information about the benefits and risks of influenza immunization;
- computer-generated reminders to HCWs, mailed reminder letters to patients, or use of 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;
- work with multicultural groups to plan and implement effective programs;
- incorporation of influenza vaccination within the provision of home health care.

Immunization of HCWs

Person-to-person transmission of influenza virus occurs primarily through small-particle aerosols (< 10 µm in mass median diameter) created by sneezing, coughing, and talking. The virus can also be spread by direct contact with infected people or contaminated surfaces. Adults may spread influenza to others during a period ranging from 1 day before to 7 days after the onset of symptoms⁽⁶⁷⁾.

Transmission of influenza between clinically or subclinically infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality⁽²²⁾. Studies have demonstrated that HCWs who are ill with influenza frequently continue to work⁽¹⁷⁾. 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⁽²²⁾. These individuals continued to work, potentially transmitting infection to their patients. In addition, absenteeism of HCWs who are sick with influenza results in excess economic costs and, in some cases, potential endangerment of health care delivery due to scarcity of replacement workers.

Vaccination of HCWs in health care facilities has been shown to reduce total patient mortality, ILI, and serologically confirmed influenza^(17,18). Influenza vaccination programs for HCWs may also result in cost savings and reduced work absenteeism, depending on factors such as disincentives to take sick days, strain virulence, and the match between infecting strain and vaccine^(18,29,68-70).

For the purposes of this document, we may define "direct patient care" as activities that allow opportunities for influenza transmission between HCWs and patient. **NACI considers the provision**

au moment de 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;

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

Vaccination des travailleurs de la santé

Le virus de la grippe se transmet d'une personne à l'autre par l'entremise surtout de petites particules aérosolisées (< 10 µm de diamètre médian massique) projetées lors des éternuements, de la toux et des conversations. Le virus peut également se propager par contact direct avec des personnes infectées ou des surfaces contaminées. Des adultes peuvent transmettre la grippe à d'autres à partir de la journée précédant l'apparition des symptômes jusqu'à 7 jours après⁽⁶⁷⁾.

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⁽²²⁾. Des études ont démontré que les travailleurs de la santé atteints de la grippe continuaient souvent à travailler⁽¹⁷⁾. Dans une étude britannique, 59 % des membres du personnel soignant ayant eu une infection grippale sérologiquement confirmée ne pouvaient se rappeler avoir été malades, ce qui donne à penser que nombre d'entre eux avaient une infection infraclinique⁽²²⁾. 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^(17,18). 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, lesquelles dépendent de divers facteurs dont l'existence de mesures visant à dissuader les employés de prendre des congés de maladie, la virulence de la souche et l'adéquation entre la souche infectante et le vaccin^(18,29,68-70).

Pour les besoins du présent document, les «soins directs au patient» s'entendent des activités où la transmission de la grippe entre les travailleurs de la santé et le patient est possible. **Le CCNI estime que l'administration**

of influenza vaccination for HCWs involved in direct patient care to be an essential component of the standard of care for influenza prevention⁽¹⁹⁻²¹⁾. HCWs involved in direct patient care should consider it their responsibility to provide the highest standard of care, which includes undergoing annual influenza vaccination. In the absence of contraindications, refusal of HCWs who are involved in direct patient care to be immunized against influenza implies failure in their duty of care to their patients.

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 receiving antiviral prophylaxis. Health care organizations should have policies in place to deal with this issue.

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 as therapy for influenza is not discussed in this statement.

At the time of writing, the only drug currently approved in Canada for the specific prophylaxis of influenza virus infections is amantadine hydrochloride. It is 70% to 90% effective in preventing illness caused by type A influenza viruses but is ineffective against type B strains. Because antiviral agents taken prophylactically may prevent illness but not subclinical infection, some people 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 in which the drug is used for both prophylaxis and treatment, as opposed to prophylaxis alone⁽⁷¹⁾. **Failure to adequately isolate institutional patients receiving 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⁽⁷¹⁾.**

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.

du vaccin antigrippal aux travailleurs de la santé qui dispensent des soins directs aux patients constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la prévention de la grippe⁽¹⁹⁻²¹⁾. Les travailleurs de la santé qui dispensent des soins directs aux patients devraient considérer qu'ils ont la responsabilité de fournir des soins de la plus grande qualité, ce qui suppose une vaccination antigrippale annuelle. En l'absence de contre-indications, le refus de travailleurs de la santé qui dispensent des soins directs aux patients de se faire vacciner contre la grippe peut être assimilé à un manquement à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Pour protéger les patients vulnérables durant une éclosion, il est raisonnable d'exclure des soins directs les travailleurs de la santé qui développent une grippe confirmée ou présumée ainsi que ceux qui ne sont pas vaccinés ni ne suivent un traitement prophylactique antiviral. Les établissements de santé devraient avoir en place des politiques à cet égard.

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 déclaration, le seul médicament approuvé au Canada pour la prophylaxie spécifique des infections grippales est le chlorhydrate d'amantadine. Son taux d'efficacité contre la maladie provoquée par les virus grippaux de type A est de l'ordre de 70 % à 90 %, mais il est 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 milieux 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 une utilisation à des fins prophylactiques uniquement⁽⁷¹⁾. **Si l'on ne prend pas soin de bien isoler les patients en établissement qui reçoivent un traitement à l'amantadine, on accroît la probabilité de transmission de virus résistants qui peuvent apparaître, ce qui, en retour, peut se traduire par le prolongement d'une épidémie ou une seconde vague épidémique⁽⁷¹⁾.**

La prophylaxie à l'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 local 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.

- **As the sole agent for prophylaxis in people at high risk during an outbreak when vaccine is unavailable, contraindicated, or unlikely to be effective because of 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 has been 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 people 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 those 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 against 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 be excluded from the patient care environment if these develop.

Factors to be considered in decisions about the duration of amantadine prophylaxis include local epidemiologic factors, potential side effects, concern regarding emergence of viral resistance, adherence to medication regimens, and cost⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

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 up to 12 months previously could be safely used to estimate creatinine clearance⁽⁷³⁾. 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⁽⁷²⁾.

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 alternative, once daily dosage regimen for people > 65 years of age, based on renal function, is shown in Table 3⁽⁷⁴⁾. 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.

- **Comme seul agent prophylactique chez les personnes à risque élevé pendant une éclosion lorsque le vaccin n'est pas disponible, est contre-indiqué ou n'a guère de chances d'être efficace à cause d'une variation antigénique de la souche responsable de l'éclosion.** L'amantadine donnée en prophylaxie doit alors être prise chaque jour, aussi longtemps que sévit la grippe A dans la collectivité.
- **Comme traitement d'appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.** Une fois la vaccination terminée, l'amantadine doit être prise pendant encore 2 semaines. Les personnes qui doivent recevoir deux doses du vaccin (p. ex., les enfants qui n'ont jamais été vaccinés) doivent continuer de prendre de l'amantadine pendant 2 semaines après la seconde dose. L'amantadine n'inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.
- **Comme supplément à la vaccination chez les sujets à risque élevé susceptibles de présenter une réponse immunitaire insuffisante au vaccin.** Il s'agit notamment des personnes infectées par le VIH, en particulier celles qui souffrent d'une maladie caractéristique des stades avancés de l'infection. On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions possibles avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement des patients atteints 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 éclosion.** 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 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, doivent être pris en considération au moment de prendre une décision concernant la durée de la prophylaxie à l'amantadine⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

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⁽⁷³⁾. Il est à noter que malgré les recommandations posologiques du tableau 2 relatives à la prophylaxie à l'amantadine, quelques études donnent à penser qu'une dose 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 dose recommandée de 200 mg par jour⁽⁷²⁾.

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 et plus⁽⁷⁴⁾. Cette nouvelle posologie repose sur une modélisation pharmacocinétique semblant indiquer qu'elle serait aussi efficace et sûre que la posologie habi-

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, neuraminidase inhibitors have been used under study conditions for this purpose. 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, outbreaks involving amantadine-resistant strains of influenza A as well as illness among residents who are at risk of serious side effects from amantadine.

Precautions

Of 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.

Table 2. Recommended amantadine hydrochloride prophylactic dosage by age and renal status

Age	Dosage	
<i>No renal impairment</i>		
1-9 years ^a	5 mg/kg once daily, or divided twice daily, total daily dose not to exceed 150 mg	
10-64 years	200 mg once daily, or divided twice daily ^{bc}	
≥ 65 years	100 mg once daily ^d	
<i>Renal impairment</i>		
Creatinine clearance (mL/min/1.73m ²)	Dosage for those 10-64 years	Dosage for those ≥ 65 years
≥80 mL/min	100 mg twice daily	100 mg once daily
60-79 mL/min	Alternating daily doses of 200 mg and 100 mg	Alternating daily doses of 100 mg and 50 mg
40-59 mL/min	100 mg once daily	100 mg every 2 days
30-39 mL/min	200 mg twice weekly	100 mg twice weekly
20-29 mL/min	100 mg three times/week	50 mg three times/week
10-19 mL/min	Alternating weekly doses of 200 mg and 100 mg	Alternating weekly doses of 100 mg and 50 mg

- ^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 of 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 daily 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:

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

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

tuelle 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. Au cours d'éclotions de grippe dans des établissements, il pourrait être indiqué dans les situations suivantes d'utiliser les inhibiteurs de la neuraminidase comme agents prophylactiques dans des conditions d'étude appropriées (en dehors des conditions d'homologation) : les éclotions 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.

Tableau 2. Posologie recommandée du chlorhydrate d'amantadine selon l'âge et la fonction rénale

Âge	Dose	
<i>Aucune insuffisance rénale connue</i>		
1 à 9 ans ^a	5 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 150 mg par jour	
10 à 64 ans	200 mg/jour en 1 ou 2 prises ^{bc}	
≥ 65 ans	100 mg/jour ^d	
<i>Insuffisance rénale connue</i>		
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 2 fois par jour	100 mg 1 fois/jour
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 à 59 mL/min	100 mg 1 fois/jour	100 mg tous les 2 jours
30 à 39 mL/min	200 mg 2 fois/semaine	100 mg 2 fois/semaine
20 à 29 mL/min	100 mg 3 fois/semaine	50 mg 3 fois/semaine
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 L'utilisation chez des enfants de < 1 an n'a pas été étudiée de façon satisfaisante.
^b On recommande de réduire la dose à 100 mg/jour pour les personnes sujettes aux convulsions, parce qu'une dose quotidienne de 200 mg risquerait d'accroître la fréquence des convulsions.
^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 estimative de la créatinine :

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

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

Table 3. Proposed once daily dosing schedule for amantadine solution (10 mg/mL) in people over the age of 65 years*

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

* Table reproduced with permission of McGeer et al.⁽⁷⁴⁾ and the *Canadian Journal of Infectious Diseases*. Daily dosing increments set at 2.5 mL to permit the use of medicine cups marked at 2.5 mL.

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

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 people who have renal insufficiency, seizure disorders, or certain psychiatric disorders, and among elderly people who have been taking amantadine as prophylaxis at a dose of 200 mg/day. Lowering the dose among these people is effective in reducing the severity of such side effects.

Amantadine is eliminated from plasma wholly by renal tubular secretion and glomerular filtration; it is not metabolized by the liver. 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⁽⁷⁵⁾. It should be noted that the calculated creatinine clearance is reasonably accurate for those with a creatinine clearance of > 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 people 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 on the basis of 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 and 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 before this medication is initiated. Individuals who are given amantadine should be carefully monitored for side effects.

References

1. British Columbia Centre for Disease Control. *Epilogue: China airlines passengers' illness due to influenza, not SARS*. URL: <http://www.bccdc.org/downloads/pdf/epid/reports/SARSUpdate_ChinaAirlines_may02-03a.pdf>.

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

Clairance de la créatinine	Dose initiale (jour 1)	Doses ultérieures (à compter du jour 2)
80 mL/min ou plus	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 de McGeer et coll.⁽⁷⁴⁾ et du *Journal canadien des maladies infectieuses*. Les doses quotidiennes augmentent par paliers de 2,5 mL de manière à permettre l'emploi de godets pour médicaments sur lesquels la mesure 2,5 mL est indiquée.

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

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

L'amantadine n'est pas métabolisée par le foie, mais est éliminée complètement du plasma par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. Par conséquent, les sujets souffrant d'insuffisance rénale, particulièrement les personnes âgées, peuvent présenter des concentrations toxiques si les doses ne sont pas réduites.

La posologie recommandée pour la prophylaxie selon l'âge du sujet et la fonction rénale est indiquée au tableau 2. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui sont en dialyse, la demi-vie de l'amantadine est de 200 ± 36 heures⁽⁷⁵⁾. 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 créatinémie qui se trouve dans la plage des valeurs normales et une clairance estimative de la créatinine qui est supérieure à la valeur réelle. Les médecins qui prescrivent de l'amantadine doivent être conscients des limites des formules utilisées pour estimer la clairance de la créatinine et doivent tenir compte de ces considérations au moment de prendre des décisions cliniques concernant l'ajustement de la posologie.

Il faut réduire la posologie chez les sujets atteints d'un trouble convulsif pour éviter de faire grimper le risque de convulsions, 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. British Columbia Centre for Disease Control. *Epilogue: China airlines passengers' illness due to influenza, not SARS*. URL: <http://www.bccdc.org/downloads/pdf/epid/reports/SARSUpdate_ChinaAirlines_may02-03a.pdf>.

2. World Health Organization. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2003-2004 influenza season*. Wkly Epidemiol Rec 2003;78:58-62.
3. World Health Organization. *Communicable disease surveillance and response*. URL: <<http://www.who.int/emc/diseases/flu/country.html>>.
4. Kilbourne ED, Arden NH. *Inactivated influenza vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999;539.
5. Shortridge KF. *SARS exposed, pandemic influenza lurks*. Lancet 2003;361:1649.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations to enhance US surveillance for influenza A (H5N1)*. URL: <<http://www.cdc.gov/ncidod/disease/flu/hanH5N1.htm>>.
7. Abbott A. *Chicken flu races through Dutch poultry farms*. Nature 2003;422:247.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Human cases of avian influenza A (H7N7) infection, the Netherlands, 2003*. URL: <<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/h7n7/facs.htm>>.
9. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. *Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 1999;131:430-33.
10. Fine AD, Bridges CB, De Guzman 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;32:1784-91.
11. 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;18:3040-49.
12. Zanetti AR, Amendola A, Besana S et al. *Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV*. Vaccine 2002;20(5):B29-32.
13. Uyeki TM, Zane SB, Bodnar UR et al. *Large summertime influenza A outbreak among tourists in Alaska and the Yukon Territory*. Clin Infect Dis 2003;36(9):1095-1102.
14. Brotherton JM, Delpech VC, Gilbert GL et al. *A large outbreak of influenza A and B on a cruise ship causing widespread morbidity*. Epidemiol Infect 2003;130(2):263-71.
15. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2003;52(RR-8);1-34.
16. 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.
17. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
18. 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.
19. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: a duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11(5):225-6.
20. Herwaldt LA. *Greek philosophy, medical ethics, and the influenza vaccine*. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:15-16.
21. Rea E, Upshur R. *Simmelweis revisited: the ethics of infection prevention among health care workers*. Can Med Assoc J 2001;164(10):1447-48.
22. 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.
23. Centers for Disease Control and Prevention. *General recommendations for preventing influenza infection among travelers*. URL: <<http://www.cdc.gov/travel/feb99.htm>>.
24. Mixeu MA, Vespa GNR, Forleo-Neto E et al. *Impact of influenza vaccination on civilian aircrew illness and absenteeism*. Aviat Space Environ Med 2002;73:876-80.
2. Organisation mondiale de la Santé. *Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison 2003-2004*. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2003;78:58-62.
3. Organisation mondiale de la Santé. *Maladies transmissibles : surveillance et action*. URL: <<http://www.who.int/emc/diseases/flu/country.html>>.
4. Kilbourne ED, Arden NH. *Inactivated influenza vaccines*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphie : W.B. Saunders Co., 1999;539.
5. Shortridge KF. *SARS exposed, pandemic influenza lurks*. Lancet 2003;361:1649.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations to enhance US surveillance for influenza A (H5N1)*. URL: <<http://www.cdc.gov/ncidod/disease/flu/hanH5N1.htm>>.
7. Abbott A. *Chicken flu races through Dutch poultry farms*. Nature 2003;422:247.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Human cases of avian influenza A (H7N7) infection, the Netherlands, 2003*. URL: <<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/h7n7/facs.htm>>.
9. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. *Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 1999;131:430-33.
10. Fine AD, Bridges CB, De Guzman 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;32:1784-91.
11. 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;18:3040-49.
12. Zanetti AR, Amendola A, Besana S et coll. *Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV*. Vaccine 2002;20(5):B29-32.
13. Uyeki TM, Zane SB, Bodnar UR et coll. *Large summertime influenza A outbreak among tourists in Alaska and the Yukon Territory*. Clin Infect Dis 2003;36(9):1095-1102.
14. Brotherton JM, Delpech VC, Gilbert GL et coll. *A large outbreak of influenza A and B on a cruise ship causing widespread morbidity*. Epidemiol Infect 2003;130(2):263-71.
15. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2003;52(RR-8);1-34.
16. 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.
17. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
18. 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.
19. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: a duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11(5):225-6.
20. Herwaldt LA. *Greek philosophy, medical ethics, and the influenza vaccine*. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:15-16.
21. Rea E, Upshur R. *Simmelweis revisited: the ethics of infection prevention among health care workers*. Can Med Assoc J 2001;164(10):1447-48.
22. 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.
23. Centers for Disease Control and Prevention. *General recommendations for preventing influenza infection among travelers*. URL: <<http://www.cdc.gov/travel/feb99.htm>>.
24. Mixeu MA, Vespa GNR, Forleo-Neto E et coll. *Impact of influenza vaccination on civilian aircrew illness and absenteeism*. Aviat Space Environ Med 2002;73:876-80.

25. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et al. *Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial.* JAMA 2000;284:1655-63.
 26. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D et al. *Prevention and early treatment of influenza in healthy adults.* Vaccine 2000;18:957-1030.
 27. Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza.* Arch Intern Med 2001;161:749-59.
 28. Grotto I, Mandel Y, Green MS et al. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults.* Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
 29. 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.
 30. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children.* Pediatrics 1999;103:e73.
 31. Cohen GM, Nettleman MD. *Economic impact of influenza vaccination in preschool children.* Pediatrics 2000;106:973-76.
 32. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R et al. *Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina.* Vaccine 2001;19:4202-13.
 33. Lee PY, Matchar DB, Clements DA et al. *Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults.* Ann Intern Med 2002;137:225-31.
 34. Jefferson T, Demicheli V. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment [Letter].* Ann Intern Med 2003;138:607.
 35. Nichol KL. *The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines.* Vaccine 2003;21(16):1769-75.
 36. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: Is it worthwhile?* Can Med Assoc J 2001;164(1):38-9.
 37. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review).* In: *The Cochrane Library*, Oxford; issue 2, 2002.
 38. Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. *Influenza vaccination for healthy young adults.* N Engl J Med 2001;345(21):1543-7.
 39. 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.
 40. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 1959;78:1172-75.
 41. 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.
 42. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza.* JAMA 1961;176:776.
 43. 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.
 44. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women.* Am J Epidemiol 1998;148:1094-1102.
 45. Bedard P-M, Gascon G. *Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination.* Can J Allergy Clin Immun 1999;4:405-06.
 46. Tavadia S, Drummond A, Evans CD et al. *Leucocytoclastic vasculitis and influenza vaccination.* Clin Exp Dermatol 2003;28(2):154-56.
 47. Robertson WC. *Carbamazepine toxicity after influenza vaccination.* Pediatr Neurol 2002;26(1):61-3.
 48. 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.
 49. 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.
 50. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement for the 2001-2002 season: influenza vaccination of persons who*
25. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et coll. *Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial.* JAMA 2000;284:1655-63.
 26. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D et coll. *Prevention and early treatment of influenza in healthy adults.* Vaccine 2000;18:957-1030.
 27. Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza.* Arch Intern Med 2001;161:749-59.
 28. Grotto I, Mandel Y, Green MS et coll. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults.* Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
 29. 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.
 30. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children.* Pediatrics 1999;103:e73.
 31. Cohen GM, Nettleman MD. *Economic impact of influenza vaccination in preschool children.* Pediatrics 2000;106:973-76.
 32. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R et coll. *Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina.* Vaccine 2001;19:4202-13.
 33. Lee PY, Matchar DB, Clements DA et coll. *Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults.* Ann Intern Med 2002;137:225-31.
 34. Jefferson T, Demicheli V. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment [Letter].* Ann Intern Med 2003;138:607.
 35. Nichol KL. *The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines.* Vaccine 2003;21(16):1769-75.
 36. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: Is it worthwhile?* Can Med Assoc J 2001;164(1):38-9.
 37. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review).* Dans : *The Cochrane Library*, Oxford; issue 2, 2002.
 38. Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. *Influenza vaccination for healthy young adults.* N Engl J Med 2001;345(21):1543-7.
 39. 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.
 40. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 1959;78:1172-75.
 41. 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.
 42. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza.* JAMA 1961;176:776.
 43. 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.
 44. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et coll. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women.* Am J Epidemiol 1998;148:1094-1102.
 45. Bedard P-M, Gascon G. *Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination.* Can J Allergy Clin Immun 1999;4:405-06.
 46. Tavadia S, Drummond A, Evans CD et coll. *Leucocytoclastic vasculitis and influenza vaccination.* Clin Exp Dermatol 2003;28(2):154-56.
 47. Robertson WC. *Carbamazepine toxicity after influenza vaccination.* Pediatr Neurol 2002;26(1):61-3.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Comité consultatif national sur l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison 2001-2002 : vaccin antigrippal chez les personnes souffrant du syndrome*

- experienced oculo-respiratory syndrome following previous influenza vaccination. *CCDR* 2001;27(ACS-7):1-7.
51. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC et al. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. *Vaccine* 1999;17:1898-904.
 52. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary Statement for the 2002-2003 influenza season: update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination*. *CCDR* 2002;28(ACS-6):1-8.
 53. Skowronski DM, De Serres G, Hébert J et al. Skin testing to evaluate oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with influenza vaccination during the 2000-2001 season. *Vaccine* 2002;20:2713-19.
 54. Scheifele DW, Duval B, Russel ML et al. Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: evidence from a controlled trial involving adults. *Clin Infect Dis* 2003;36:850-857.
 55. De Serres G, Grenier JL, Toth E et al. The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination. *Vaccine* 2003;21:2354-61.
 56. Skowronski D, Strauss B, Kendall P et al. Low risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza revaccination. *Can Med Assoc J* 2002;167(8):853-58.
 57. De Serres G, Skowronski DM, Guay M et al. Risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with two different influenza vaccines for 2002-2003. The Sixth Annual Conference on Vaccine Research, Arlington, VA, 5-7 May 2003, Abstract S33.
 58. De Serres G, Boulianne N, Duval B et al. Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: evidence for occurrence with more than one influenza vaccine. *Vaccine* 2003;21:2346-53.
 59. Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D et al. Randomized double-blind placebo controlled trial to assess the rate of recurrence of oculo-respiratory syndrome in persons previously affected following influenza vaccination. *Clin Infect Dis* 2003;36 (in press).
 60. National Advisory Committee on Immunization. *Influenza vaccine*. In: *Canadian Immunization Guide*. 5th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada, 1998;103-10:140-43. Cat. No. H49-8/1998E.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et al. Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing? *Can Med Assoc J* 2001;164(10):1413-19.
 64. Russell ML. Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities. *Can Med Assoc J* 2001;164(10):1423-27.
 65. Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(3):189-94.
 66. Evans MR, Watson PA. Why do older people not get immunized against influenza? A community survey. *Vaccine* 2003;21(19-20):2421-27.
 67. Centers for Disease Control. *Influenza vaccine information for health care personnel*. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/flu_vac.htm>.
 68. Hammond GW, Cheang M. Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis. *Can Med Assoc J* 1984;131:449-52.
 69. Yassi A, Kettner J, Hammond G et al. Effectiveness and cost-benefit of an annual influenza vaccination program for health care workers. *Can J Infect Dis* 1991;2:101-08.
 70. 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.
 71. 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.
- oculo-respiratoire suite à une vaccination antigrippale antérieure. *RMTC* 2001;27(DCC-7):1-7.
 51. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC et coll. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. *Vaccine* 1999;17:1898-904.
 52. Comité consultatif national sur l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison grippale 2002-2003 : le point sur le syndrome oculo-respiratoire associé au vaccin antigrippal*. *RMTC* 2002;28(DCC-6):1-8.
 53. Skowronski DM, De Serres G, Hébert J et coll. Skin testing to evaluate oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with influenza vaccination during the 2000-2001 season. *Vaccine* 2002;20:2713-19.
 54. Scheifele DW, Duval B, Russel ML et coll. Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: evidence from a controlled trial involving adults. *Clin Infect Dis* 2003;36:850-857.
 55. De Serres G, Grenier JL, Toth E et coll. The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination. *Vaccine* 2003;21:2354-61.
 56. Skowronski D, Strauss B, Kendall P et coll. Low risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza revaccination. *Can Med Assoc J* 2002;167(8):853-58.
 57. De Serres G, Skowronski DM, Guay M et coll. Risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome (ORS) associated with two different influenza vaccines for 2002-2003. The Sixth Annual Conference on Vaccine Research, Arlington, VA, 5-7 May 2003, Abstract S33.
 58. De Serres G, Boulianne N, Duval B et coll. Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: evidence for occurrence with more than one influenza vaccine. *Vaccine* 2003;21:2346-53.
 59. Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D et coll. Randomized double-blind placebo controlled trial to assess the rate of recurrence of oculo-respiratory syndrome in persons previously affected following influenza vaccination. *Clin Infect Dis* 2003;36 (in press).
 60. Comité consultatif national sur l'immunisation. *Vaccin contre l'influenza*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*, 5^e éd. Ottawa : Santé Canada, 1998:138-46. Cat. N° H49-8/2000F.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et coll. Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing? *Can Med Assoc J* 2001;164(10):1413-19.
 64. Russell ML. Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities. *Can Med Assoc J* 2001;164(10):1423-27.
 65. Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(3):189-94.
 66. Evans MR, Watson PA. Why do older people not get immunized against influenza? A community survey. *Vaccine* 2003;21(19-20):2421-27.
 67. Centers for Disease Control. *Influenza vaccine information for health care personnel*. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/flu_vac.htm>.
 68. Hammond GW, Cheang M. Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis. *Can Med Assoc J* 1984;131:449-52.
 69. Yassi A, Kettner J, Hammond G et coll. Effectiveness and cost-benefit of an annual influenza vaccination program for health care workers. *Can J Infect Dis* 1991;2:101-08.
 70. 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.
 71. 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.

72. Aoki F. *Amantadine and rimantadine*. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
73. 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(5):185-8.
74. 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(4):187-92.
75. 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.

72. Aoki F. *Amantadine and rimantadine*. Dans : Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
73. 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(5):185-8.
74. 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(4):187-92.
75. 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	Marion Pogson Editor (613) 954-5333	Pamela Fitch French Editor (613) 952-3299	Francine Boucher Desktop Publishing
--	---	---	--

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G
Ottawa, Ontario K1A 0K9

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

Annual subscription: \$100 (plus applicable taxes) in Canada; \$133 (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 2003

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

Santé Canada

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

Eleanor Paulson Rédactrice en chef (613) 957-1788	Marion Pogson Rédactrice (613) 954-5333	Pamela Fitch Rédactrice française (613) 952-3299	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, 130, rue Colonnade, I.A. 6501G
Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

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

Abonnement annuel : 100 \$ (et frais connexes) au Canada; 133 \$ 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 2003