

CCDR  RMTTC

15 June 2004 • Volume 30 • ACS-3

le 15 juin 2004 • Volume 30 • DCC-3

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)*****STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION
FOR THE 2004-2005 SEASON****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccines or drugs discussed in this statement 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 used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of Health Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interests.

Introduction

The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 2004-2005 season. The present statement contains new recommendations for the immunization of healthy children aged 6-23 months, the immunization of those directly involved in the culling of poultry infected with avian influenza, and on the prophylactic use of neuraminidase inhibitors. The section on human and avian influenza epidemiology has been updated.

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

***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. L. Chapman (CDC), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. A. McCarthy (CIDS), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE)

Ex-Officio Representatives: Dr. A. Klein and Dr. H. Rode (BREC), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. V. Lentini (DND), Dr. T. Tam (CIDPC).

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

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)****DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE
POUR LA SAISON 2004-2005****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 les vaccins ou médicaments mentionnés dans la présente déclaration 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. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de Santé Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Introduction

La composition antigénique du vaccin antigrippal a été revue pour la saison 2004-2005. La présente déclaration contient de nouvelles recommandations concernant l'immunisation des enfants en santé âgés de 6 à 23 mois, l'immunisation des personnes participant directement à l'abattage de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire et l'usage prophylactique des inhibiteurs de la neuraminidase. La section sur l'épidémiologie des gripes aviaire et humaine a été mise à jour.

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 chimio prophylaxie ou le traitement par des médicaments antiviraux

***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^{re} P. Orr, D^r B. Tan, A. Zierler.

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

Membres d'office : D^r A. Klein et D^r H. Rode (CEPBR), D^r M. Lem (DGSPNI), D^r V. Lentini (MDN), D^{re} T. Tam (CPCMI).

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



drugs (amantadine and neuraminidase inhibitors). **Immunization is the most effective means to reduce the impact of influenza. Programs should focus on those at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services.**

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

Influenza virus began circulating early in Canada during the 2003-2004 season, the peak of influenza activity occurring during the last week of December 2003 (week 52). This season was more severe than the past three seasons according to a comparison of the national surveillance indicators (laboratory identifications, reporting of provincial and territorial activity levels, and outbreaks). The majority of the viruses antigenically characterized this season were similar to the H3N2 variant, A/Fujian/411/2002.

Laboratory-confirmed influenza activity began in late September and early October in Alberta and Saskatchewan, reaching a peak in these provinces by mid-November 2003 (week 48). Seasonal activity began in early November in Ontario, a peak occurring at week 52. British Columbia reported a fairly broad season of positive influenza detections from the beginning of November to January. The Atlantic provinces and Quebec were the last to begin reporting influenza activity. Quebec reported widespread activity for a longer period (week 52-week 7) than any other province and was also the last to reach the peak of influenza activity, at week 7 (week ending 14 February, 2004).

As of 28 February, 2004, the weekly proportion of patient visits to approximately 200 sentinel providers nationwide for influenza-like illness (ILI) ranged from 15 to a peak of 79 visits per 1000 patient visits (week 52, ending 27 December, 2003). For most of the season, the weekly ILI rate was less than or equal to the weekly average for the preceding seven influenza seasons.

Influenza A predominated across the country this season. Between 24 August, 2003, and 28 February, 2004, the Centre for Infectious Disease Prevention and Control (CIDPC) received reports of 65 844 laboratory tests for influenza, of which 10 927 (16.6%) were positive. The weekly percentages of specimens testing positive for influenza increased from 0.15% at the start of this period to a peak of 31% at week ending 27 December, 2003 (week 52). The peak weekly percentage this season was higher than in the previous four seasons.

spécifiques contre la grippe (amantadine et inhibiteurs de la neuraminidase). **L'immunisation constitue le moyen le plus efficace de réduire le fardeau de la grippe. Les programmes devraient viser les personnes qui courent un grand risque de souffrir de complications de la grippe, celles qui sont capables de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications et celles qui dispensent des services communautaires essentiels.**

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

Au Canada, le virus de la grippe a commencé à circuler tôt dans la saison 2003-2004, le pic d'activité grippale ayant été enregistré durant la dernière semaine de décembre 2003 (semaine 52). Cette saison a été plus intense que les trois dernières, comme le montre une comparaison des indicateurs nationaux de surveillance (identification en laboratoire, déclaration des niveaux d'activité à l'échelle provinciale et territoriale et éclosions). La majorité des virus caractérisés antigéniquement cette saison était similaire à la variante H3N2, A/Fujian/411/2002.

L'activité du virus grippal confirmée en laboratoire a commencé à la fin de septembre et au début d'octobre en Alberta et en Saskatchewan, y atteignant son point maximal à la mi-novembre 2003 (semaine 48). L'activité saisonnière a démarré au début de novembre en Ontario et a culminé à la 52e semaine. En Colombie-Britannique la saison de détection de cas positifs a été assez étendue, soit de novembre à janvier. Les provinces de l'Atlantique et le Québec ont été les derniers à commencer à signaler une activité grippale. Le Québec a fait état d'une activité étendue pendant une plus longue période (semaine 52-semaine 7) que toute autre province et a également été le dernier à connaître un pic d'activité, à la semaine 7 (semaine se terminant le 14 février 2004).

En date du 28 février 2004, la proportion hebdomadaire de consultations auprès d'environ 200 dispensateurs sentinelles de soins à l'échelle du pays pour un syndrome grippal (SG) a varié de 15 à un sommet de 79 consultations pour 1 000 (semaine 52, se terminant le 27 décembre 2003). Pour la majorité de la saison, le taux de SG hebdomadaire était égale ou inférieure à la moyenne hebdomadaire des sept saisons grippales précédentes.

Le virus grippal de type A a prédominé dans tous le pays au cours de la saison. Entre le 24 août 2003 et le 28 février 2004, le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI) a reçu des rapports de 65 844 épreuves de laboratoire pour la grippe, dont 10 927 (16,6 %) étaient positifs. Les pourcentages hebdomadaires d'échantillons positifs pour la grippe sont passés de 0,15 % au début de cette période à un sommet de 31 % lors de la semaine se terminant le 27 décembre 2003 (semaine 52). Le pourcentage hebdomadaire maximal était plus élevé cette saison qu'au cours des quatre saisons précédentes.

Of the 10 927 positive influenza identifications, 10 880 (99.6%) were influenza A viruses, and 47 (0.4%) were influenza B viruses. Most of the influenza B detections occurred in Ontario, Quebec, and Nova Scotia. The National Microbiology Laboratory has antigenically characterized 702 (6.5%) of the 10 880 influenza A viruses to date: 675 (96.2%) are A/Fujian/411/2002 (H3N2)-like viruses, 25 (3.6%) are A/Panama/2007/99 (H3N2)-like viruses, one (0.1%) is an A/New Caledonia/20/9/9-like (H1N1) virus, and one (0.1%) is an influenza A (H1N2) virus. Of the 10 influenza B viruses characterized, two belonged to the Victoria lineage and are similar to the vaccine strain B/Hong Kong/330/2001 (recommended influenza B component of the 2003-2004 influenza vaccine), and eight are similar to B/Sichuan/379/99, which belongs to the B Yamagata lineage and was the recommended influenza B component of the 2001-2002 influenza vaccine. At the beginning of the season (October 2003), 100% of the strains characterized were A/Panama/2007/99-like viruses. In November, the percentage of A/Panama dropped, as A/Fujian/411/2002 strains started predominating. By December, most (96.7%) of the isolates were A/Fujian/411/2002-like. The few influenza B strains appeared in January 2004.

Of the laboratory-confirmed influenza infections reported to Health Canada as of 28 February, 2004, 45.6% were reported in children < 15 years of age (31% in children < 4 years of age). At the end of October 2003, Health Canada requested that the provinces and territories report all influenza-related deaths in children, after having received reports of deaths from influenza A in children in the United Kingdom and the United States at the start of the season⁽¹⁾. From November to December 2003, Health Canada received four reports of deaths associated with laboratory-confirmed influenza A infection in children < 15 years of age (range 7-14 years). There have been no new influenza-related deaths in children reported to Health Canada since December 2003. It is difficult to compare the number of influenza-related deaths in children reported prospectively this year with historical data, which may have underestimated influenza-related deaths⁽¹⁾.

Globally, influenza A (H3N2) viruses predominated in most countries while influenza B viruses circulated at low levels. Many countries in the Northern hemisphere, including the United States, observed the same predominance of A/Fujian/411/2002 (H3N2)-like viruses during the current season. Sporadic activity of influenza B occurred but no outbreaks were reported. Most influenza B viruses were B/Yamagata/16/88-lineage viruses; many were distinguishable from B/Sichuan/379/99 (the previous B/Yamagata-lineage vaccine strain) and were more closely related to B/Shanghai/361/2002⁽²⁾.

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 2004-2005 season in Canada contain A/New Caledonia/20/99 (N1H1)-like, A/Fujian411/2002 (H3N2)-like, and B/Shanghai/361/2002-like virus antigens.** Vaccine producers may use antigenically equivalent strains because of their growth properties. A/Wyoming/3/2003 and A/Kunamoto/102/2002 strains are antigenically equivalent to the A/Fujian/411/2002 (H3N2); B/Jilin/20/2003 and B/Jiangsu/10/2003 virus strains are antigenically equivalent to B/Shanghai361/2002. The vaccines to be marketed in Canada for the 2004-2005 flu season contain A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wyoming/3/2003 (H3N2) and B/Jiangsu/10/2003 virus antigens.

Sur les 10 927 isolats trouvés positifs, 10 880 (99,6 %) étaient des virus de type A et 47 (0,4 %) des virus de type B. La plupart des isolats de type B ont été détectés en Ontario, au Québec et en Nouvelle-Écosse. Le Laboratoire national de microbiologie a procédé jusqu'à présent à la caractérisation antigénique de 702 (6,5 %) des 10 880 virus de type A : 675 (96,2 %) sont des virus apparentés à A/Fujian/411/2002 (H3N2), 25 (3,6 %) sont analogues à A/Panama/2007/99 (H3N2), un (0,1 %) est apparenté à A/New Caledonia/20/9/9 (H1N1), et un (0,1 %) est un virus de type A (H1N2). Sur les 10 virus de type B qui ont été caractérisés, deux appartenaient à la lignée Victoria et sont similaires à la souche vaccinale B/Hong Kong/330/2001 (composant recommandé pour le virus B dans le vaccin antigrippal 2003-2004), et huit sont semblables à B/Sichuan/379/99, qui appartient à la lignée B Yamagata et était le composant du virus B recommandé pour le vaccin antigrippal 2001-2002. Au début de la saison (octobre 2003), 100 % des souches caractérisées étaient apparentées à A/Panama/2007/99. En novembre, le pourcentage d'isolats A/Panama a chuté, et les souches A/Fujian/411/2002 ont commencé à prédominer. En décembre, la plupart (96,7 %) des isolats étaient analogues à A/Fujian/411/2002. Les quelques souches de type B sont apparues en janvier 2004.

Parmi les infections grippales confirmées en laboratoire qui ont été signalées à Santé Canada en date du 28 février 2004, 45,6 % sont survenues chez des enfants de < 15 ans (31 % chez les enfants de < 4 ans). Après avoir reçu des rapports de décès chez des enfants au Royaume-Uni et aux États-Unis au début de la saison⁽¹⁾, Santé Canada a demandé à la fin d'octobre 2003 que les provinces et les territoires signalent tous les décès liés à la grippe chez les enfants. De novembre à décembre 2003, Santé Canada a reçu quatre rapports de décès associés à une infection grippale de type A confirmée en laboratoire chez des enfants de < 15 ans (intervalle de 7 à 14 ans). Aucun nouveau décès dû à la grippe chez des enfants n'a été signalé à Santé Canada depuis décembre 2003. Il est difficile de comparer le nombre de décès liés à la grippe chez les enfants qui sont signalés de façon prospective cette année avec des données historiques, qui peuvent avoir sous-estimé ce type de décès⁽¹⁾.

Sur la scène internationale, les virus de type A (H3N2) ont dominé dans la plupart des pays, alors que les virus de type B ont été peu actifs. Dans bon nombre de pays de l'hémisphère Nord, dont les États-Unis, les virus analogues à A/Fujian/411/2002 (H3N2) ont également prédominé durant la saison. Une activité sporadique de la grippe B a été enregistrée mais aucune éclosion n'a été signalée. La plupart des virus grippaux B étaient des virus de lignée B/Yamagata/16/88; beaucoup pouvaient être distingués de B/Sichuan/379/99 (la précédente souche vaccinale de lignée B/Yamagata) et étaient plus étroitement apparentés à B/Shanghai/361/2002⁽²⁾.

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 2004-2005 au Canada contienne des antigènes de virus apparentés à A/New Caledonia/20/99 (N1H1), A/Fujian411/2002 (H3N2) et B/Shanghai/361/2002A/Panama/2007/99 (H3N2).** Les fabricants de vaccins peuvent avoir recours à des souches équivalentes sur le plan antigénique en raison de leurs propriétés de croissance. Les souches A/Wyoming/3/2003 et A/Kunamoto/102/2002 sont antigéniquement équivalentes à A/Fujian/411/2002 (H3N2); les souches B/Jilin/20/2003 et B/Jiangsu/10/2003 sont équivalentes à B/Shanghai361/2002. Les vaccins qui seront commercialisés au Canada pour la saison grippale 2004-2005 contiennent les antigènes des virus A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wyoming/3/2003 (H3N2) et B/Jiangsu/10/2003.

Immunization against Influenza Must be Given Annually in Order to Provide Optimal Protection

Continual antigenic drift of the influenza virus means that a new vaccine, updated yearly with the most current circulating strains, is needed to protect against new infections. Each 0.5 mL of vaccine will contain 15 µg of hemagglutinin of each antigen. The vaccine will be available as a split-virus (chemically disrupted) preparation. Both humoral and cell-mediated responses are thought to play a role in immunity to influenza. Immunity declines over the year following vaccination⁽³⁾. 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 administration of the inactivated vaccine lasts < 1 year. However, in the elderly, antibody levels may fall below protective levels within 4 months. Data are not available to support a recommendation for 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.

Update on Avian Influenza

Recommendations regarding the use of influenza vaccine in individuals involved in the culling of poultry infected with avian influenza may be found under the next section entitled "Recommended Recipients".

The following update is current as of 26 March, 2004.

Avian Influenza in Asia

Cases in poultry

Since mid-December 2003, eight Asian countries (Republic of Korea, Viet Nam, Japan, Thailand, Cambodia, China, Indonesia, and Laos) have had confirmed avian influenza A (H5N1) outbreaks⁽²⁾. There have also been avian outbreaks due to other strains of avian influenza (including an H5N2 strain of low pathogenicity in poultry in Taiwan and a highly pathogenic H7 strain in Pakistan). The avian influenza outbreak is unprecedented in its scope, geographic spread and economic impact for the countries affected. Most of these countries are experiencing avian influenza outbreaks for the first time, and in many countries the outbreaks are widespread throughout the country.

As of 26 March, 2004, > 100 million birds have either died of illness due to avian influenza or have been culled in an effort to control the outbreaks. The number of birds affected in the current outbreak is greater than the number involved in the previous

Une immunisation annuelle contre la grippe est nécessaire afin d'assurer une protection optimale

En raison de la dérive antigénique continue du virus, il faut chaque année modifier le vaccin en fonction des souches les plus courantes en circulation afin de protéger les 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⁽³⁾. 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. Toutefois, chez les personnes âgées, le titre d'anticorps peut être insuffisant pour assurer une protection après 4 mois. Nous ne possédons pas de données suffisantes pour recommander l'administration d'une seconde dose de vaccin antigrippal aux personnes âgées en vue de renforcer leur immunité.

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.

Mise à jour sur la grippe aviaire

On trouvera des recommandations concernant l'utilisation du vaccin antigrippal chez les personnes participant à l'abattage de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire à la prochaine section intitulée «Groupes pour qui le vaccin est recommandé».

La section qui suit a été mise à jour le 26 mars 2004.

Grippe aviaire en Asie

Cas chez la volaille

Depuis le milieu de décembre 2003, huit pays d'Asie (République de Corée, Vietnam, Japon, Thaïlande, Cambodge, Chine, Indonésie et Laos) ont confirmé l'existence d'éclotions de grippe aviaire de type A (H5N1)⁽²⁾. On a enregistré également des éclotions de grippe aviaire dues à d'autres souches (notamment une souche H5N2 de faible pathogénicité dans la volaille à Taïwan et une souche H7 hautement pathogène au Pakistan). L'éclotion de grippe aviaire a une envergure, une étendue géographique et un retentissement économique sans précédent dans les pays touchés. La plupart de ces pays connaissent pour la première fois ce type d'éclotion, et dans bien des cas, les éclotions sont généralisées à l'échelle du pays.

En date du 26 mars 2004, > 100 millions d'oiseaux étaient soit décédés de la grippe aviaire ou avaient été abattus dans le but de limiter les éclotions. Le nombre d'oiseaux touchés au cours de l'épizootie actuelle est plus élevé que ce que l'on a enregistré dans les cinq plus importantes épizooties

five largest avian influenza outbreaks combined. The difficulty in controlling the current outbreak has been compounded by the concentration of poultry in backyard farms, the economic significance of poultry production in the affected countries, a lack of control expertise, and a lack of resources.

Human cases of H5N1

As of 26 March, 2004, the World Health Organization (WHO) has confirmed a total of 34 human cases of avian influenza A (H5N1)^(4,6), 23 of whom have died. The human cases have all been confirmed in two Asian countries: Thailand (12 cases, eight of whom have died) and Viet Nam (22 cases of whom 15 have died).

The median age of the 34 confirmed human cases of influenza A (H5N1) is 14 years (range 1-58 years), and the majority of cases (52%) have occurred in the 5- to 19-year age group. The median age of confirmed cases in Thailand is 10 years (range 2-58 years), and half of the cases (50%) are in the 0- to 9-year age group. In contrast, in Viet Nam the median age of confirmed cases is 15.5 years** (range 1-30 years), the majority of cases (57%) occurring in 10- to 29-year-olds and 30% of cases in 0- to 9-year-olds.

It can be anticipated that human cases of avian influenza will continue to be detected in countries where outbreaks in poultry are occurring. The relatively small number of human cases currently detected compared with the large number of infected birds distributed over a wide geographic area suggests that the H5N1 avian influenza virus strain may not easily infect humans. As of 26 March, 2004, there has been no evidence of efficient or sustained human-to-human transmission to account for any of the human cases of avian influenza. All of the human cases have reportedly had exposure to diseased and/or dead poultry or lived in an area where outbreaks have been occurring in birds.

The continuing presence of infection in poultry may create opportunities for the emergence of a new influenza virus subtype with a capacity to spread easily among humans, thus marking the start of an influenza pandemic. Should this rare event occur it would immediately have serious consequences for human health throughout the world.

Avian Influenza in Canada

On 18 February, 2004, the Ministry of Agriculture and Fisheries in British Columbia reported an outbreak of avian influenza in a commercial broiler breeder flock^(7,8). Further testing of samples from this farm by the National Centre for Foreign Animal Diseases, in Winnipeg, confirmed the presence of an avian influenza virus (H7N3) with low pathogenicity in poultry. This is a strain of avian influenza virus that is different from the one (H5N1) causing outbreaks in poultry in Asia. Subsequent testing on the affected farm also identified a highly pathogenic form of the H7N3 avian influenza virus in a younger flock, which was the second flock to be affected in the outbreak.

On 18 February, 2004, the Canadian Food Inspection Agency placed the index farm under quarantine, and all of the poultry (16 000 birds) on the farm were euthanized in accordance with provincial environmental regulations and internationally accepted disease control guidelines. An active surveillance pro-

**This value includes one case reclassified by the WHO from confirmed to probable, but no demographic information was provided to identify which case was reclassified.

antérieures de grippe aviaire mises ensemble. Plusieurs facteurs font en sorte qu'il est plus difficile de lutter contre l'épizootie actuelle : la concentration de la volaille dans des basses-cours, l'importance économique de la production de volaille dans les pays touchés, l'absence d'expertise en matière de lutte et le manque de ressources.

Cas humains de grippe due au virus H5N1

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a confirmé la survenue en date du 26 mars 2004 de 34 cas humains de grippe aviaire de type A (H5N1)^(4,6), dont 23 sont décédés. Les cas humains ont tous été confirmés dans deux pays d'Asie : la Thaïlande (12 cas, dont huit mortels) et le Vietnam (22 cas, dont 15 mortels).

L'âge médian des 34 cas humains confirmés de grippe de type A (H5N1) est de 14 ans (intervalle de 1 à 58 ans), et la majorité des cas (52 %) avaient entre 5 et 19 ans. L'âge médian des cas confirmés en Thaïlande est de 10 ans (intervalle de 2 à 58 ans) et la moitié des cas (50 %) sont âgés de 0 à 9 ans. Au Vietnam, par contre, l'âge médian des cas confirmés est de 15,5 ans** (intervalle de 1 à 30 ans), la majorité des cas (57 %) ayant été enregistrée chez les 10 à 29 ans et 30 % des cas chez les 0 à 9 ans.

Il est à prévoir que des cas humains de grippe aviaire continueront d'être détectés dans les pays touchés par des épizooties affectant la volaille. Le nombre relativement restreint de cas humains actuellement détectés comparativement au grand nombre d'oiseaux infectés disséminés sur un vaste territoire semble indiquer que la souche du virus H5N1 de la grippe aviaire n'infecte peut-être pas facilement les humains. Au 26 mars 2004, on ne disposait d'aucune donnée à l'appui d'une transmission interhumaine efficace ou soutenue pouvant expliquer des cas de grippe aviaire chez les humains. Il semble que tous les cas humains aient été exposés à de la volaille malade ou morte ou aient vécu dans une zone touchée par une épizootie chez les oiseaux.

La persistance de l'infection dans la volaille peut créer un terrain propice à l'émergence d'un nouveau sous-type de virus grippal capable de se propager rapidement chez les humains, marquant ainsi le début d'une pandémie de grippe. Si un tel événement rare devait se produire, il aurait des conséquences graves immédiates pour la santé humaine à l'échelle du globe.

Grippe aviaire au Canada

Le 18 février 2004, le ministère de l'Agriculture et des Pêcheries de la Colombie-Britannique a signalé une éclosion de grippe aviaire dans un troupeau souche commercial de poulets à griller^(7,8). D'autres tests effectués sur les échantillons provenant de cette ferme par le Centre national des maladies animales exotiques, à Winnipeg, ont confirmé la présence d'un virus H7N3 de la grippe aviaire faiblement pathogène pour la volaille. Il s'agit d'une souche du virus de la grippe aviaire différente de la souche H5N1 qui est responsable d'épizooties touchant la volaille en Asie. Des tests subséquents effectués dans l'exploitation agricole touchée ont également détecté une forme hautement pathogène du virus H7N3 de la grippe aviaire dans un troupeau plus jeune, deuxième troupeau à être frappé par l'épidémie.

Le 18 février 2004, l'Agence canadienne d'inspection des aliments a mis la ferme index en quarantaine, et toute la volaille (16 000 oiseaux) de la ferme a été abattue conformément aux règlements provinciaux touchant l'environnement et aux lignes directrices internationales en matière de lutte contre la maladie. Un programme de surveillance active a été mis sur pied

**Ce chiffre inclut un cas confirmé reclassé par l'OMS comme probable, mais aucune donnée démographique n'a été fournie pour indiquer quel cas a été reclassé.

gram was established to survey all neighbouring commercial poultry farms within a 5-km radius (high-risk region) of the affected farm. On the basis of these surveillance activities, a second farm was placed under quarantine on 9 March, 2004, after a low level of illness consistent with avian influenza was detected in poultry on the farm. Laboratory results on 12 March, 2004, confirmed the presence of highly pathogenic avian influenza H7N3 on this second farm. The poultry on the farm were euthanized and the premises, including vehicles and tools, were cleaned and disinfected. A 10-km surveillance zone around the premises was created, and a control area within southern British Columbia has been declared to restrict the movement of domestic birds, bird products, and bird by-products within the control area. An epidemiologic investigation is under way to determine whether there is a link between the two farms.

As of 24 March, 2004, avian influenza was detected in poultry on five farms within the high-risk region, and a decision was taken by the Canadian Food Inspection Agency to depopulate all remaining flocks in the high-risk region. This was done to contain further spread by eliminating the pool of infected and susceptible birds. Approximately 275 000 birds from 10 farms and 33 smaller flocks were euthanized. Surveillance activities outside the high-risk region were intensified to include pick-up and sampling of dead birds.

As of 16 March, 2004, all individuals identified as having been in contact with infected birds were placed under active surveillance. Individuals who had not already been vaccinated during this influenza season were offered immunization with the 2003-2004 trivalent influenza vaccine. Several of those exposed on the first farm developed mild respiratory symptoms and were given antiviral medication (oseltamivir). All symptomatic persons recovered quickly. As of 1 April, 2004, two individuals had laboratory-confirmed infection with influenza H7 virus. Asymptomatic individuals with significant exposure to affected poultry were offered oseltamivir for prophylaxis.

Avian Influenza in the United States

As of 24 March, 2004, avian influenza has been confirmed in poultry in five US states (Delaware, Pennsylvania, New Jersey, Maryland, and Texas)⁽⁹⁾. On 6 February, 2004, a low-pathogenic strain of avian influenza (H7N2) was detected in a non-commercial poultry flock in Delaware, followed by identification of a second affected flock in a commercial poultry operation on 9 February, 2004. The poultry on both premises were depopulated.

Routine surveillance of live bird markets in New Jersey on 12 February, 2004, detected evidence of avian influenza virus (H7N2) in four markets. The live bird markets where infection was detected were depopulated, and the markets were cleaned and disinfected. Similarly, routine surveillance detected low-pathogenic avian influenza (H2N2) in one poultry flock in Pennsylvania on 13 February, 2004. Since no clinical signs of illness, increases in mortality or decreases in egg production were observed in the flock, no depopulation was carried out, but the premises were placed under quarantine. As of 17 March, 2004, ongoing surveillance had not detected any further premises with avian influenza.

An outbreak of avian influenza (H5N2) was detected in a single flock in southeast Texas on 17 February, 2004. Further testing performed by the United States Department of Agriculture on 23 February, 2004, determined the strain to be highly pathogenic to

pour examiner toutes les exploitations avicoles commerciales avoisinantes dans un rayon de 5 km (région à risque élevé) de la ferme touchée. À la suite de ces activités de surveillance, une deuxième ferme a été mise en quarantaine le 9 mars 2004, après qu'un faible niveau de morbidité compatible avec la grippe aviaire a été détecté dans la volaille de cette ferme. Les résultats de laboratoire obtenus le 12 mars 2004 ont confirmé la présence d'une souche d'influenza aviaire hautement pathogène H7N3 dans cette deuxième ferme. La volaille dans cette ferme a été détruite et les installations, y compris les véhicules et les outils, ont été nettoyées et désinfectées. Une zone de surveillance de 10 km autour des installations a été créée et on a établi une zone de contrôle au sud de la Colombie-riannique pour restreindre le mouvement des oiseaux domestiques, des produits avicoles et des sous-produits avicoles à l'intérieur de la zone de contrôle. Une enquête épidémiologique a été entreprise pour déterminer s'il existe un lien entre les deux fermes.

En date du 24 mars 2004, la grippe aviaire avait été détectée dans la volaille de cinq fermes à l'intérieur de la région à risque élevé, et l'Agence canadienne d'inspection des aliments a pris la décision d'abattre tous les troupeaux restants dans cette région. Cette décision visait à contenir la propagation de la maladie en éliminant le réservoir d'oiseaux infectés et réceptifs. Environ 275 000 oiseaux provenant de 10 fermes et de 33 troupeaux plus petits ont été détruits. Les activités de surveillance à l'extérieur de la région à risque élevé ont été intensifiées et incluent maintenant le ramassage et l'échantillonnage d'oiseaux morts.

En date du 16 mars 2004, toutes les personnes qui avaient eu des contacts avec des oiseaux infectés avaient fait l'objet d'une surveillance active. Celles qui n'avaient pas déjà été vaccinées durant la présente saison grippale ont été invitées à recevoir le vaccin antigrippal trivalent 2003-2004. Plusieurs des personnes exposées dans la première ferme ont manifesté des symptômes respiratoires bénins et ont pris des médicaments antiviraux (oseltamivir). Toutes les personnes symptomatiques se sont rétablies rapidement. Au 1^{er} avril 2004, deux personnes étaient porteuses d'une infection confirmée due au virus grippal H7. Les sujets asymptomatiques qui avaient subi une exposition importante à de la volaille susceptible d'être infectée ont été invités à prendre l'oseltamivir à titre prophylactique.

Grippe aviaire aux États-Unis

En date du 24 mars 2004, la présence de la grippe aviaire avait été confirmée dans la volaille de cinq États américains (Delaware, Pennsylvanie, New Jersey, Maryland et Texas)⁽⁹⁾. Le 6 février 2004, une souche faiblement pathogène du virus de la grippe aviaire (H7N2) a été détectée dans un troupeau de volaille non commercial au Delaware, puis dans un deuxième troupeau dans une exploitation avicole commerciale le 9 février 2004. La volaille dans les deux installations a été détruite.

Une surveillance systématique des marchés d'oiseaux vivants au New Jersey a permis de déceler le 12 février 2004 la présence du virus grippal aviaire (H7N2) dans quatre marchés. Les oiseaux vivants de ces marchés ont été détruits, et les marchés ont été nettoyés et désinfectés. De même, une surveillance systématique a mis au jour une souche faiblement pathogène du virus grippal aviaire (H2N2) dans un troupeau de volaille en Pennsylvanie le 13 février 2004. Comme on n'a observé aucun signe clinique de maladie, d'augmentation de la mortalité ni de diminution de la production d'œufs dans le troupeau, aucun oiseau n'a été abattu, mais les installations ont été mises en quarantaine. En date du 17 mars 2004, les activités de surveillance continue n'avaient pas décelé la présence de l'infection dans d'autres installations.

Une éclosion de grippe aviaire (H5N2) a été détectée dans un seul troupeau dans le sud-est du Texas le 17 février 2004. D'autres tests effectués par le Department of Agriculture des États-Unis, le 23 février 2004, ont caractérisé la souche comme étant fortement pathogène pour la

poultry. The broiler chickens (6608) were euthanized on 21 February, 2004. Further epidemiologic investigation identified two live bird markets in Houston, Texas, with links to the index premises. As a precaution, all five live bird markets in Houston were depopulated (2300 birds), cleaned and disinfected. As of 24 March, 2004, ongoing surveillance of commercial and non-commercial poultry farms has not detected any further premises with avian influenza.

On 5 March, routine testing detected avian influenza on one farm in Maryland. The poultry on the index farm (118 000 birds) were depopulated on 7 March. As a precaution, the poultry (210 000 birds) from one other farm close to the index farm (both premises are owned by the same individual) were depopulated on 9 March. On 11 March, 2004, the strain was identified as H7N2, and subsequent testing confirmed it to be of low pathogenicity to poultry. As of 24 March, 2004, ongoing surveillance has not detected avian influenza on any other farms.

In all cases, index premises were placed under quarantine, and active surveillance programs were initiated for poultry operations in the vicinity of the index premises. Other actions were also taken to limit the potential for spread of infection (for example, enhanced testing for avian influenza in flocks showing increased mortality or in flocks to be sent for slaughter; movement restrictions of poultry, poultry workers, and agricultural equipment; and cancellation of gatherings involving poultry or poultry workers).

No known human cases of avian influenza have been related to these outbreaks of avian influenza in poultry.

Recommended Recipients

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

To reduce the morbidity and mortality associated with influenza and the impact of illness in our communities, immunization programs should focus on those at high risk 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

- *Healthy children aged 6 to 23 months are at increased risk of influenza-associated hospitalization compared with healthy older children and young adults. NACI recommends their inclusion among recommended recipients of influenza vaccine.*

Attack rate and burden of morbidity and mortality due to influenza infection and illness in very young children

Estimates of influenza attack rates vary according to the study setting (e.g. community, institution), virus activity during the years studied, and diagnostic methods. However, several early community studies suggest that although the absolute number

volaille. Les poulets à griller (6 608) ont été abattus le 21 février 2004. Une enquête épidémiologique plus approfondie a permis d'identifier deux marchés d'oiseaux vivants à Houston, au Texas, qui avaient des liens avec les installations index. Par mesure de précaution, les oiseaux des cinq marchés à Houston ont été détruits (2 300 oiseaux), les marchés ont été nettoyés et désinfectés. Au 24 mars 2004, la surveillance continue des fermes avicoles commerciales et non commerciales n'avait pas mis à jour d'autres installations touchées par la grippe aviaire.

Le 5 mars, la présence de la grippe aviaire a été détectée lors de tests systématiques dans une ferme au Maryland. La volaille de la ferme index (118 000 oiseaux) a été abattue le 7 mars. À titre de précaution, la volaille (210 000 oiseaux) d'une autre ferme située à proximité de la ferme index (les deux installations appartiennent au même propriétaire) a été détruite le 9 mars. Le 11 mars 2004, la souche a été identifiée comme étant H7N2, et des tests ultérieurs ont confirmé qu'elle était faiblement pathogène pour la volaille. En date du 24 mars 2004, la surveillance continue n'avait détecté la présence de la grippe aviaire dans aucune autre ferme.

Dans tous les cas, les exploitations index ont été mises en quarantaine et des programmes de surveillance active ont été mis en place pour les opérations avicoles à proximité des exploitations index. D'autres mesures ont également été prises pour limiter le risque de propagation de l'infection (p. ex., tests améliorés de détection de la grippe aviaire dans les troupeaux présentant une mortalité accrue ou dans les troupeaux destinés à l'abattoir; restrictions visant les déplacements de volaille, des travailleurs avicoles et de l'équipement agricole; et annulation des rassemblements de volaille ou de travailleurs avicoles).

Aucun cas humain connu de grippe aviaire n'a été associé à ces éclosions de grippe aviaire chez la volaille.

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 précautions**», 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 dispensent 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

- *Les enfants en santé de 6 à 23 mois courent un plus grand risque d'être hospitalisés pour une grippe que les enfants plus âgés et les jeunes adultes bien portants. Le CCNI recommande de les inclure parmi les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est recommandé.*

Taux d'attaque et fardeau de la morbidité et de la mortalité associés à l'infection grippale et à la grippe chez les très jeunes enfants

Les estimations concernant les taux d'attaque du virus grippal varient selon le milieu étudié (p. ex., collectivité, établissement), l'activité virale durant les années étudiées et les méthodes diagnostiques. Toutefois, parmi les premières études communautaires, plusieurs indiquent que bien que le

may vary, influenza attack rates among children < 5 years of age are as high as or higher than those in young adults^(3,10-12).

The spectrum of influenza in children ranges from asymptomatic infection to influenza illness with or without complications. In addition to febrile upper respiratory tract infection, common clinical presentations of influenza in children include lower respiratory tract infection (croup, bronchiolitis, primary viral, or secondary bacterial pneumonia), otitis media, diarrheal illness, and febrile seizures. Less common complications include myocarditis, pericarditis, toxic shock syndrome, transverse myelitis, encephalitis and Reye's syndrome.

Rates of hospitalization are higher among children < 2 years of age than older children, during influenza season. These rates of hospitalization are comparable to those seen in other groups identified as being at high risk of influenza-associated complications.

The estimation of morbidity and mortality caused by influenza virus infection relies on the comparison of data between seasons during which the virus circulates, and peri-influenza seasons when it does not. Several studies have attempted to separate the effects of confounding factors such as respiratory syncytial virus, parainfluenza and adenovirus, which frequently circulate during the influenza season and for periods before and after influenza season. However, the activity of other non-influenza viruses may vary unpredictably from season to season.

In a retrospective study of a Tennessee Medicaid population from 1973 to 1993, the authors estimated the influenza-related hospitalization rates for acute cardiac or pulmonary conditions to be 496 to 1038 per 100 000 among children aged 0 to 11 months who did not have risk factors for influenza illness and complications, and 186 per 100 000 among those 1 to 2 years old⁽¹³⁾. Calculated influenza-related hospitalization rates among children with high-risk conditions were 1900 per 100 000 in those 0-11 months old, 800 per 100 000 in 1- to 2-year-olds, 320 per 100 000 in 3- to 4-year-olds, and 92 per 100 000 in 5- to 14-year-olds. In a study of two health maintenance organizations, Izurieta and colleagues estimated the influenza-associated hospitalization rate to be 144 to 187 per 100 000 healthy children aged 0 to 23 months⁽¹⁴⁾. In another Tennessee study, Neuzil et al. reported a culture-positive influenza hospitalization rate of 3 to 4 per 1000 healthy children < 2 years⁽¹⁵⁾. Preliminary results from the ongoing New Vaccine Surveillance Network prospective study in New York and Tennessee suggest that influenza was responsible for 1 to 3 hospitalizations per 1000 healthy children aged 6 to 23 months during the 2000-2003 influenza seasons and 5% to 9% of all emergency room and outpatient visits of healthy children during the 2002-2003 respiratory season (Dr. M.R. Griffin, Vanderbilt University Medical Centre: personal communication, 2003).

In comparison, Barker et al. noted influenza-associated hospitalization rates among adults with high-risk medical conditions to be 56 to 110 per 100 000 persons aged 15 to 44 years, 392 to 635 per 100 000 persons age 45 to 64 years, and 399 to 518 per 100 000 persons \geq 65 years⁽¹⁶⁾. In a study of US national hospital discharge data, Simonsen et al. reported influenza-associated hospitalization rates of 125 to 228 per 100 000 healthy persons \geq 65 years of age⁽¹⁷⁾.

Mortality associated with influenza infection in young children, however, is low. Estimates of respiratory and cardiac deaths asso-

nombre absolu puisse varier, les taux d'attaque pour la grippe chez les enfants de < 5 ans sont aussi élevés sinon plus élevés que chez les jeunes adultes^(3,10-12).

Le tableau clinique chez les enfants varie d'une infection asymptomatique à une maladie grippale avec ou sans complication. En plus d'une infection fébrile des voies respiratoires supérieures, les manifestations cliniques courantes de la grippe chez l'enfant incluent une infection des voies respiratoires inférieures (croup, bronchiolite, pneumopathie virale primaire ou bactérienne secondaire), l'otite moyenne, une affection diarrhéique et des convulsions fébriles. Au nombre des complications moins courantes figurent la myocardite, la péricardite, le syndrome du choc toxique, la myélite transverse, l'encéphalite et le syndrome de Reye.

Les taux d'hospitalisation durant la saison grippale sont plus élevés chez les enfants de < 2 ans que chez les enfants plus âgés. Ces taux sont comparables à ceux enregistrés chez d'autres groupes identifiés comme étant à risque élevé de complications grippales.

Pour estimer la morbidité et la mortalité attribuables au virus grippal, on compare les saisons où le virus a circulé avec les saisons péri-grippales où le virus était absent. Plusieurs études ont tenté de distinguer les effets des facteurs de confusion, tels que l'infection par le virus syncytial respiratoire, le virus parainfluenza et les adénovirus, qui circulent fréquemment durant la saison grippale ainsi qu'avant et après. L'activité d'autres virus non grippaux peut cependant varier de façon imprévisible d'une saison à l'autre.

Dans une étude rétrospective d'une population couverte par Medicaid au Tennessee portant sur la période de 1973 à 1993, les auteurs ont estimé les taux d'hospitalisation associés à la grippe pour les affections cardiaques ou pulmonaires aiguës : ils se situaient entre 496 à 1 038 pour 100 000 chez les enfants de 0 à 11 mois qui ne présentaient pas de facteurs de risque de maladie et de complications grippales et s'établissaient à 186 pour 100 000 chez les enfants de 1 à 2 ans⁽¹³⁾. Les taux d'hospitalisation pour la grippe calculés chez les enfants souffrant de troubles à haut risque s'élevaient à 1 900 pour 100 000 chez les enfants de 0 à 11 mois, à 800 pour 100 000 chez les enfants de 1 à 2 ans, à 320 pour 100 000 chez les 3 à 4 ans et à 92 pour 100 000 chez les 5 à 14 ans. Dans une étude portant sur deux organismes d'assurance maladie, Izurieta et ses collègues ont estimé que le taux d'hospitalisation associé à la grippe variait entre 144 et 187 pour 100 000 chez les enfants en santé âgés de 0 à 23 mois⁽¹⁴⁾. Dans une autre étude menée au Tennessee, Neuzil et coll. ont fait état d'un taux d'hospitalisation pour une grippe à culture positive de 3 à 4 pour 1 000 enfants bien portants de < 2 ans⁽¹⁵⁾. Les résultats préliminaires d'une étude prospective en cours du New Vaccine Surveillance Network à New York et au Tennessee semblent indiquer que la grippe était à l'origine de 1 à 3 hospitalisations pour 1 000 enfants en santé de 6 à 23 mois durant les saisons grippales 2000 à 2003 et de 5 % à 9 % des consultations externes et en salle d'urgence des enfants en santé durant la saison des infections respiratoires 2002-2003. (Dr M.R. Griffin, Vanderbilt University Medical Centre : communication personnelle, 2003).

De leur côté, Barker et son équipe ont obtenu des taux d'hospitalisation associés à la grippe chez les adultes souffrant de problèmes de santé à risque élevé de 56 à 110 pour 100 000 chez les 15 à 44 ans, de 392 à 635 pour 100 000 chez les 45 à 64 ans et de 399 à 518 pour 100 000 chez les \geq 65 ans⁽¹⁶⁾. Dans une étude des données nationales américaines sur les congés des hôpitaux, Simonsen et coll. ont fait état de taux d'hospitalisation associés à la grippe de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé de \geq 65 ans⁽¹⁷⁾.

La mortalité associée à l'infection grippale chez les jeunes enfants est cependant peu élevée. Selon des estimations de la mortalité respiratoire et

ciated with influenza illness per 100 000 person-years are 0.6 among children < 1 year of age, 0.4 among those 1 to 4 years, 0.5 among the 5- to 49-year age group, 7.5 among the 50- to 64-year age group, and 98.3 among those \geq 65 years (Dr. W. Thompson, National Immunization Program, US Centers for Disease Control and Prevention: personal communication, 2003).

Efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in healthy children aged 6 to 23 months

In infants < 6 months of age, TIV is less immunogenic than in infants and children \geq 6 months old. Immunization with TIV is not recommended for infants < 6 months of age.

In a randomized trial among healthy children, Neuzil et al. reported that TIV was 44% to 49%, 74% to 76%, and 70% to 81% effective against serologically confirmed influenza infection in children aged 1 to 5 years, 6 to 10 years, and 11 to 15 years respectively⁽¹⁸⁾. Edwards et al. studied 271 healthy children aged 1 to 5 years given TIV; vaccine was 44% to 48% effective in preventing serologically confirmed influenza⁽¹⁹⁾.

In a 2-year randomized controlled trial among healthy children, TIV efficacy against culture-positive influenza illness was 63%, 66% and 69% in those 6 to 12 months, 13 to 18 months, and 19 to 24 months of age respectively during the first year of the study⁽²⁰⁾. Influenza infection was prevalent during the first study year (attack rates were 5.5% and 15.9% in vaccine and placebo groups respectively). Immunogenicity data were available from 66 children. Seroconversion against strains in the vaccine formulation developed in 88.6% to 96.8%. However in the second year of the study, during which influenza was not prevalent (attack rates 3.6% and 3.3% in vaccine and placebo groups), the vaccine was not efficacious (negative vaccine efficacy of -7%). No overall reduction of acute otitis media (AOM) was reported in this study.

Heikkinen et al. studied 374 day care children aged 1 to 3 years; TIV efficacy was 83% in preventing culture-confirmed influenza and was associated with a 36% reduction in overall AOM morbidity⁽²¹⁾. A study of 186 children aged 6 to 30 months who attended day care suggested that TIV was protective against AOM during influenza season (odds ratio 0.69; 95% confidence interval 0.49-0.98)⁽²²⁾.

NACI recognizes that both the number of studies and the number of participants in the randomized controlled trials of TIV in children aged 6 to 23 months are limited, and that there are unanswered questions including the efficacy of TIV in children within this age group who have not had experience with TIV or infection (unprimed), the impact of immunization on influenza complications (including hospitalization), and the cost-effectiveness of a routine immunization program in this age group. NACI strongly encourages research regarding these issues.

Safety and acceptability of TIV for healthy children aged 6 to 23 months

TIV is safe and well tolerated in healthy children (see section on **Adverse Reactions**). TIV contains minute quantities of thimerosal, which is used as a preservative. However, studies indicate that thimerosal exposure through recommended childhood vaccines does not cause neurodevelopmental disorders⁽²³⁻²⁶⁾.

The advice of the health care provider is one of the most important factors influencing decisions that parents make regarding vaccination of their child. Recommendations for influenza vac-

cardiaque associées à la maladie grippale pour 100 000 personnes-années, les taux étaient de 0,6 chez les enfants de < 1 an, de 0,4 chez ceux de 1 à 4 ans, de 0,5 chez les 5 à 49 ans, de 7,5 chez les 50 à 64 ans et de 98,3 chez les \geq 65 ans. (Dr. W. Thompson, National Immunization Program, US Centers for Disease Control and Prevention : communication personnelle, 2003).

Efficacité du vaccin inactivé trivalent (VIT) contre la grippe chez les enfants en santé de 6 à 23 mois

Chez les nourrissons de < 6 mois, le VIT est moins immunogène que chez les nourrissons et les enfants de \geq 6 mois. L'administration du VIT n'est pas recommandé chez les nourrissons de < 6 mois.

Dans un essai randomisé portant sur des enfants en santé, Neuzil et coll. ont signalé que le VIT avait un degré d'efficacité de 44 % à 49 %, de 74 % à 76 % et de 70 % à 81 % contre l'infection grippale confirmée par des tests sérologiques chez les enfants de 1 à 5 ans, de 6 à 10 ans et de 11 à 15 ans, respectivement⁽¹⁸⁾. Edwards et coll. ont étudié 271 enfants bien portants âgés de 1 à 5 ans qui avaient reçu le VIT; le vaccin a réussi dans 44 % à 48 % des cas à prévenir une grippe confirmée par des tests sérologiques⁽¹⁹⁾.

Dans un essai comparatif randomisé sur 2 ans portant sur des enfants en santé, le degré d'efficacité du VIT contre la grippe à culture positive était de 63 %, de 66 % et de 69 % chez les enfants de 6 à 12 mois, de 13 à 18 mois et de 19 à 24 mois, respectivement, durant la première année de l'étude⁽²⁰⁾. L'infection grippale était fréquente durant la première année d'étude (les taux d'attaque atteignaient 5,5 % et 15,9 %, respectivement, dans les groupes vaccinés et placebo). On disposait de données sur l'immunogénicité pour 66 enfants. Une séroconversion contre des souches vaccinales de la formulation est apparue chez 88,6 % à 96,8 % des enfants. Au cours de la deuxième année de l'étude, la grippe n'était pas fréquente (taux d'attaque de 3,6 % et de 3,3 % dans les groupes vaccinés et placebo) et le vaccin n'était pas efficace (efficacité du vaccin négative, -7 %). Les auteurs n'ont fait état d'aucune réduction générale de l'incidence de l'otite moyenne aiguë (OMA).

Heikkinen et coll. ont étudié 374 enfants en garderie âgés de 1 à 3 ans; le VIT a réussi à prévenir la grippe confirmée par une culture chez 83 % des enfants et a été associé à une réduction de 36 % de la morbidité générale associée à l'OMA⁽²¹⁾. Une étude portant sur 186 enfants de 6 à 30 mois qui fréquentaient la garderie a montré que le VIT protégeait contre l'OMA durant la saison grippale (rapport de cotes de 0,69; intervalle de confiance à 95 % de 0,49 à 0,98)⁽²²⁾.

Le CCNI reconnaît que le nombre d'études et le nombre de participants inclus dans les essais randomisés avec le VIT réalisés chez les nourrissons de 6 à 23 mois sont limités. Il reste donc des questions à documenter incluant l'efficacité du VIT chez les enfants de ce groupe d'âge qui n'ont jamais reçu le vaccin ou été infectés par le virus (naïfs), l'impact de la vaccination sur le risque de complications dues à l'influenza (incluant les hospitalisations), l'analyse de coût-efficacité d'un programme régulier de vaccination de ce groupe d'âge. Le CCNI encourage fortement les études sur ces sujets.

Innocuité et acceptabilité du VIT chez les enfants en santé de 6 à 23 mois

Le VIT est sûr et bien toléré chez les enfants en santé (voir la section sur les «**Effets secondaires**»). Il contient d'infimes quantités de thimérosal, utilisé comme agent de conservation. Des études révèlent toutefois que l'exposition au thimérosal par le biais des vaccins recommandés pour les enfants ne cause pas de troubles neurodéveloppementaux⁽²³⁻²⁶⁾.

Les conseils du dispensateur de soins est l'un des principaux facteurs qui influent sur les décisions prises par les parents en ce qui concerne la vaccination de leur enfant. Les recommandations concernant la vaccination

nation of children who are in previously defined high-risk groups for influenza complications, such as those with chronic cardiovascular disease, have been generally accepted by health care providers and parents. The health care provider's recommendation for influenza immunization of healthy children in this age group should be accompanied by efforts to educate parents regarding the risk of influenza in this population.

- **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 group above. In addition, their institutional environment may promote spread of the disease. Studies have shown that the use of vaccine in this setting will decrease the occurrence of illness, hospital admission, pneumonia, and death.
- **People \geq 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 the number of hospital admissions in adults with diabetes. The efficacy of the vaccine in children with chronic metabolic and renal diseases is uncertain, but this uncertainty should not preclude consideration of the vaccine. Immunosuppressed patients are at increased risk 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 in HIV-infected individuals. Influenza vaccination protects against influenza infection and illness in HIV-infected individuals with a mean CD4+ T-lymphocyte cell count of > 100 cells/ μ L; efficacy varies with degree of immunosuppression. However, influenza vaccine may not induce protective antibody titres in those with very low CD4+ T-lymphocyte cell counts, and there is evidence that a second dose of vaccine does not improve their immune response⁽²⁷⁾.
- **Children and adolescents (aged 6 months to 18 years) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid.** This therapy might increase the risk of Reye syndrome after influenza.

antigrippale des enfants appartenant à des groupes à haut risque de complications grippales qui ont été définis précédemment, tels que les personnes qui souffrent de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques, ont été acceptées en général par les dispensateurs de soins et les parents. La recommandation des dispensateurs de soins touchant la vaccination antigrippale des enfants en santé de ce groupe d'âge devrait être jumelée à des activités d'éducation des parents au sujet du risque de grippe dans cette population.

- **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 de \geq 65 ans.** Le risque de maladie grave et de décès liés à la grippe est modérément accru chez les personnes bien portantes de cet âge, mais il n'est pas aussi marqué que chez les sujets présentant une maladie chronique sous-jacente. La vaccination est un moyen efficace de prévenir l'hospitalisation et le décès et entraîne des économies directes au chapitre des soins de santé.
- **Adultes et enfants souffrant d'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, ce qui ne devrait pas empêcher d'envisager leur vaccination. Les patients immunodéprimés risquent davantage d'être infectés par le virus grippal, de tomber malades et d'en mourir. Bien que certains d'entre eux puissent avoir une réponse immunitaire sous-optimale, la vaccination est sans danger et peut induire des titres d'anticorps protecteurs chez une proportion importante d'adultes et d'enfants, notamment chez les greffés, les personnes atteintes de maladies prolifératives des systèmes hématopoïétique et lymphatique et celles qui sont infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Chez ces dernières, la grippe peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. La vaccination antigrippale assure une protection contre l'infection grippale et la grippe chez les personnes infectées par le VIH dont la numération moyenne des lymphocytes T CD4+ est de > 100 lymphocytes/ μ L, l'efficacité varie selon le degré d'immunodépression. Toutefois, il arrive que le vaccin antigrippal ne provoque pas la production de titres d'anticorps protecteurs chez les sujets dont la numération des lymphocytes T CD4+ est très basse, et des données indiquent qu'une seconde dose du vaccin n'améliore pas leur réponse immunitaire⁽²⁷⁾.
- **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.

- **People at high risk of influenza complications embarking on travel to destinations where influenza is likely to be circulating.** Immunization with the most current available vaccine should be considered for all individuals who wish to avoid influenza while travelling to areas where influenza is likely to be circulating. In the tropics, influenza can occur throughout the year. In the southern hemisphere, peak activity occurs from April through September; in the northern hemisphere, it occurs from November through March. Travel may expose individuals to infectious persons from other regions of the world and to situations that facilitate the transmission of influenza (e.g. cruise ships). 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.

People capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza-related complications.⁽²⁸⁾

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

- health care providers who work in facilities and community settings, such as physicians, nurses, and emergency response workers
- health care and other service providers who have contact with residents of continuing care facilities or residences
- those who provide home care for persons in high-risk groups
- those who provide services within closed or relatively closed settings to persons at high risk (e.g. crew on ships)
- household contacts (adults and children) of people at high risk of influenza complications. This includes household contacts of children < 6 months of age, who are at high risk of complications from influenza but for whom there is no currently licensed vaccine, and of children aged 6 to 23 months whether or not they have been immunized. Pregnant women should be immunized in their third trimester if they are expected to deliver during influenza season, as they will become household contacts of their newborn (unless adoption occurs).
- those providing regular child care to children aged 0 to 23 months, whether in or out of the home.
- **People who provide essential community services.** Vaccination for these individuals should be encouraged 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.
- **People in direct contact with poultry infected with avian influenza during culling operations.** Concern has been

- **Personnes à risque élevé de complications de la grippe qui comptent se rendre dans des endroits où le virus est probablement en circulation.** On devrait envisager d'administrer le vaccin le plus récent à toutes les personnes qui désirent éviter de contracter la grippe pendant leur séjour dans ces pays. Sous les tropiques, la grippe peut sévir toute l'année. Dans l'hémisphère Sud, l'activité grippale culmine entre avril et septembre, alors que dans l'hémisphère Nord, elle atteint un sommet entre novembre et mars. Les voyages peuvent exposer les gens à des personnes infectieuses venant d'autres régions du globe et à des situations propices à la transmission de la grippe (p. ex., croisières sur un navire). L'efficacité du vaccin administré aux voyageurs peut varier selon que les souches grippales circulant dans le pays visité diffèrent de celles incluses dans le vaccin reçu au Canada. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander ou déconseiller la revaccination systématique des voyageurs qui ont été immunisés à l'automne et qui se rendent par la suite dans des régions où le virus grippal pourrait circuler à la fin du printemps et pendant les mois d'été.

Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe⁽²⁸⁾.

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. Parmi ces personnes, on retrouve les :

- dispensateurs de soins qui travaillent dans des établissements et en milieu communautaires, tels que les médecins, les infirmières et les intervenants d'urgence;
- dispensateurs de soins et d'autres services qui ont des contacts avec des résidents d'établissements ou de résidences de soins de longue durée;
- personnes qui dispensent des soins à domicile aux sujets dans les groupes à risque élevé;
- personnes qui dispensent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navires);
- contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications grippales. Citons entre autres les contacts familiaux des enfants de < 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales mais pour lesquels il n'existe actuellement aucun vaccin homologué, et les contacts des enfants de 6 à 23 mois, que ceux-ci soient immunisés ou non. Les femmes enceintes devraient être vaccinées au cours du troisième trimestre de leur grossesse si l'on prévoit qu'elles accoucheront durant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né (à moins que l'enfant soit adopté);
- personnes qui gardent des enfants de 0 à 23 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- **Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.** On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin que leurs activités habituelles soient perturbées le moins possible durant les épidémies. Les employeurs et leurs employés devraient songer à se faire vacciner chaque année, car il a été établi que l'immunisation contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres troubles.
- **Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les opérations d'abattage.** On craint qu'une

raised regarding the possibility that a pandemic influenza strain may emerge through human-avian gene reassortment within workers directly involved in culling operations, who may become simultaneously infected with a human influenza virus strain and an avian influenza virus strain. This is a theoretical concern, given that this gene reassortment has not been documented to date. A vaccine for avian influenza is not available at the time of writing this statement. The trivalent influenza vaccine (TIV) currently available in Canada protects against human but not avian influenza strains. NACI recommends TIV immunization of those directly involved in the destruction (culling) of avian influenza-infected poultry before the culling operation. It is plausible that TIV immunization may prevent the infection of these individuals with human influenza strains, thereby reducing the potential for human-avian reassortment of genes should they become coinfecting with avian influenza during the culling operation. Direct involvement may be defined as sufficient contact with infected poultry to allow transmission of avian virus to the exposed person. The relevant individuals include those performing the cull as well as others (such as supervising veterinarians and inspectors) who may be directly exposed to the avian virus.

Those persons who would be expected by reason of their employment to come into direct contact with infected poultry during culling operations in the event of potential avian influenza outbreaks should be immunized with TIV on a yearly basis prior to the human influenza season. Those who are immunized with TIV just before exposure to avian influenza will not produce protective antibodies against the human vaccine strains for approximately 10 to 14 days. Antiviral prophylaxis should be used as an adjunct to TIV immunization in order to prevent infection with either avian or human influenza during the culling operation. Advice should be sought from the local medical health officer regarding the use of TIV and influenza antiviral prophylaxis in the control of avian influenza outbreaks.

Further Comments Regarding Recommended Recipients

▪ Immunization of healthy persons aged 2 to 64 years

Individuals in this age group should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups. In an analysis of randomized controlled trials of inactivated influenza vaccine in healthy adults, Demicheli et al. estimated vaccine efficacy to be 24% in preventing ILI and 68% in preventing laboratory-confirmed influenza infections⁽²⁹⁾. Fewer studies have been performed in children. Depending on whether infection was defined by serology or culture, trials of inactivated trivalent influenza vaccine in children aged 2 to 5 years estimate vaccine efficacy to be 31% to 83%^(18,28,30-32). In a randomized controlled trial, the efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine was 91% and 77% in preventing symptomatic culture-positive influenza A H1N1 and H3N2 illness respectively in healthy children aged 1 to 15 years old⁽¹⁸⁾.

The results of cost-effectiveness studies of influenza immunization in adults and children vary according to selected circumstances^(29,33-50). 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

souche de grippe pandémique puisse voir le jour par suite d'un réassortiment génétique entre les virus de la grippe humaine et aviaire chez les travailleurs participant directement aux opérations d'abattage, lesquels peuvent être infectés simultanément par une souche du virus de la grippe humaine et une souche de la grippe aviaire. Cette crainte est purement théorique, vu qu'un tel réassortiment génétique n'a jamais été observé jusqu'à maintenant. Au moment de la rédaction de la présente déclaration, il n'existait pas de vaccin contre la grippe aviaire. Le vaccin antigrippal trivalent (VIT) offert actuellement au Canada confère une protection contre les souches de la grippe humaine mais non contre celles de la grippe aviaire. Le CCNI recommande l'administration préalable du VIT aux personnes qui participeront directement à la destruction (abattage) de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire. Il est vraisemblable que le VIT préviendra l'infection de ces personnes par des souches du virus de la grippe humaine, réduisant ainsi le risque de réassortiment des gènes humains et aviaires advenant une co-infection durant l'abattage. On peut définir la participation directe comme le fait d'avoir des contacts suffisants avec la volaille infectée pour que le virus aviaire puisse être transmis à la personne exposée. Il s'agit entre autres des personnes qui effectuent l'abattage de même que d'autres, comme les vétérinaires qui supervisent l'opération et les inspecteurs qui peuvent être exposés directement au virus aviaire.

Les personnes qui, en raison de leur travail, sont susceptibles de venir en contact direct avec de la volaille infectée durant les opérations d'abattage advenant une éclosion potentielle de grippe aviaire devraient recevoir chaque année le VIT avant la saison grippale chez les humains. Les personnes auxquelles on a administré le VIT juste avant leur exposition à la grippe aviaire ne produiront pas d'anticorps protecteurs contre les souches du vaccin pour les humains pendant environ 10 à 14 jours. Une prophylaxie antivirale devrait être ajoutée à la vaccination pour prévenir l'infection par les virus de la grippe aviaire ou humaine durant l'abattage. Il serait bon de consulter le médecin hygiéniste local concernant l'utilisation du VIT et la prophylaxie antivirale contre la grippe en vue de lutter contre les éclosions de grippe aviaire.

Autres commentaires concernant les groupes pour qui le vaccin est recommandé

▪ Immunisation des personnes en santé de 2 à 64 ans

Il faudrait encourager toute personne dans ce groupe d'âge à se faire vacciner, même si elle n'appartient pas à l'un des groupes prioritaires mentionnés ci-dessus. Dans une analyse des essais comparatifs randomisés du vaccin inactivé contre la grippe chez les adultes en santé, Demicheli et coll. ont estimé que le vaccin avait un degré d'efficacité de 24 % pour la prévention du SG et de 68 % pour la prévention des infections grippales confirmées en laboratoire⁽²⁹⁾. Les études portant sur les enfants sont moins nombreuses. Selon que la présence de l'infection a été déterminée par la sérologie ou la culture, les essais du vaccin inactivé trivalent contre la grippe chez des enfants de 2 à 5 ans situent l'efficacité du vaccin entre 31 % et 83 %^(18,28,30-32). Dans un essai comparatif randomisé, l'efficacité du vaccin inactivé trivalent contre la grippe s'élevait à 91 % et à 77 %, respectivement, pour la prévention de la grippe à culture positive à l'égard du virus A H1N1 et pour le virus A H3N2 chez les enfants de 1 à 15 ans⁽¹⁸⁾.

Les résultats des études sur la rentabilité de la vaccination antigrippale chez les adultes et les enfants varient selon certaines circonstances^(29,33-50). Les avantages potentiels de la vaccination antigrippale chez les adultes et les enfants en santé dépendent de nombreux facteurs, notamment les taux saisonniers de virulence et d'attaque, l'appariement entre le vaccin et les

vaccine and circulating viral strains, protective immunity in previously infected individuals, vaccine side effects, and the costs of vaccination and of influenza-associated morbidity. 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 on assessing health priorities, resources, and pragmatic programmatic issues.

In the United States, the American Academy of Family Physicians and the Advisory Committee on Immunization Practices recommend that the age of universal influenza vaccination of adults be ≥ 50 years of age. The primary rationale is that many persons aged 50 to 64 years have high-risk conditions such as diabetes mellitus or heart disease, yet the influenza immunization rate among US adults in this age group who have high-risk chronic medical conditions is low. The low immunization rate is a result of persons being unaware that they have a high-risk condition, lack of health care access, or failure of HCWs to deliver immunization. Age-based influenza guidelines may be more successful in reaching individuals with medical conditions that put them at higher risk of influenza complications, compared with previous guidelines based on recognition of the specific high-risk conditions. The cost-benefit of this change in US guidelines has not been fully assessed.

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

- **Influenza vaccine in pregnancy and during lactation.** Current evidence indicates that influenza vaccine is safe for pregnant women at all stages of pregnancy and for breastfeeding mothers. Although it is safe for use in the first trimester, certain HCWs prefer to avoid administration of influenza vaccine during this trimester in order to avoid coincidental association with spontaneous abortion, which occurs most commonly in the first trimester⁽²⁸⁾.

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

Among healthy pregnant women, morbidity and mortality associated with influenza is increased during pandemics. Studies of the burden of illness among healthy pregnant women in non-pandemic years include case reports, observational studies, and a retrospective case-control study of a predominantly young, urban Tennessee population of African-American, socio-economically disadvantaged women with a high prevalence of chronic disease⁽⁵¹⁾. How well the results of these studies can be generalized to Canadian and other populations is unknown. NACI encourages research to determine the degree of morbidity due to influenza in Canadian women who are pregnant, and the preventable fraction of morbidity potentially achievable through the use of the influenza vaccine in this population. Healthy women who will be in the second or third trimester of pregnancy during influenza sea-

souches virales en circulation, l'immunité chez les personnes qui ont déjà été infectées, les effets secondaires du vaccin et le coût de la vaccination et de la morbidité associés à la grippe. Il faut distinguer les effets de virus qui circulent en même temps, tels que le virus syncytial respiratoire, de ceux du virus grippal. La modélisation de ces facteurs dans des populations de même que l'évaluation des priorités, des ressources en santé et des questions pratiques liées aux programmes serviront à étayer la prise de décisions stratégiques concernant le financement public de la vaccination antigrippale chez les adultes et les enfants en santé.

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

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

- **Vaccination antigrippale durant la grossesse et l'allaitement.** Des données récentes indiquent que le vaccin antigrippal est sûr chez les femmes enceintes à tous les stades de la grossesse de même que chez les mères qui allaitent. Bien qu'il soit inoffensif pendant le premier trimestre, certains travailleurs de la santé préfèrent ne pas l'administrer à ce stade afin d'éviter une association concomitante avec un avortement spontané, qui survient le plus souvent au cours du premier trimestre⁽²⁸⁾.

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

La morbidité et la mortalité associées à la grippe chez les femmes enceintes bien portantes augmentent durant les pandémies. Au nombre des études portant sur le fardeau de la maladie chez les femmes enceintes en santé durant les années non touchées par des pandémies figurent des rapports de cas, des études d'observation et une étude rétrospective cas-témoins d'une population du Tennessee formée surtout de jeunes femmes d'origine afro-américaine, vivant en milieu urbain, défavorisées sur le plan socio-économique et affichant une forte prévalence de maladies chroniques⁽⁵¹⁾. On ignore dans quelle mesure les résultats de ces études peuvent être généralisés à la population canadienne et à d'autres populations. Le CCNI encourage les chercheurs à déterminer le degré de morbidité associé à la grippe chez les Canadiennes enceintes et la part de morbidité qui peut éventuellement être prévenue grâce à l'administration du vaccin antigrippal dans cette population. On devrait encourager les femmes en santé qui en

son and who wish to avoid morbidity associated with influenza should be encouraged to be vaccinated. Pregnant women should be immunized in their third trimester if they are expected to deliver during influenza season, as they will become household contacts of their newborn.

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.

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 2004-2005 season

Age	Vaccine type	Dose (mL)	No. of doses
6-35 months	split-virus	0.25	1 or 2*
3-8 years	split-virus	0.50	1 or 2*
≥ 9 years	split-virus	0.50	1

* See text for criteria

Influenza vaccine should be administered intramuscularly. 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 children ≤ 18 months of age.

Adverse Reactions

Influenza vaccination cannot cause influenza because the vaccine does not contain live virus. Soreness at the injection site lasting up to 2 days is common in adults but rarely interferes with normal activities. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of pain at the injection site⁽⁵²⁾. Healthy adults receiving the split-virus vaccine have shown no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms compared with those receiving placebo.

Split-virus influenza vaccines are safe and well tolerated in healthy children. Mild local reactions, primarily soreness at the vaccination site, occur in ≤ 7% of healthy children who are < 3 years of age^(19,53,54). Postvaccination fever may be observed in ≤ 12% of immunized children aged 1 to 5 years^(18,53).

Several influenza vaccines currently marketed in Canada contain minute quantities of thimerosal, which is used as a preservative. Fluzone® (Aventis Pasteur Inc., USA) contains 40 to 60 µg of thimerosal per 0.5 mL. Fluviral S/F® (Shire Biologics) contains 45 to 55 µg per 0.5 mL. Vaxigrip® (Aventis Pasteur Ltd., France) is produced in a multidose vial that contains 1.7 to 2.3 µg per 0.5 mL. A single dose preparation of Vaxigrip® is also produced in a 0.5 mL pre-filled syringe that does not contain thimerosal. Retrospective cohort studies of large health databases in Denmark and the United States have demonstrated that there is no association between childhood vaccination with thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental outcomes, including autism-

seront au deuxième ou au troisième trimestre de leur grossesse durant la saison grippale et qui désirent ne pas avoir la grippe à se faire vacciner. Les femmes enceintes devraient être immunisées au cours du troisième trimestre si l'on prévoit qu'elles accoucheront durant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né.

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.

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

Tableau 1. Posologie recommandée pour le vaccin contre la grippe, selon l'âge, pour la saison 2004-2005

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	0,50	1 ou 2*
≥ 9 ans	sous-unitaire	0,50	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 antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et enfants de ≤ 18 mois.

Effets secondaires

Le vaccin contre la grippe ne peut pas causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. Il se produit souvent une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à 2 jours chez les adultes, mais celle-ci perturbe rarement les activités quotidiennes. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de la douleur au point d'injection⁽⁵²⁾. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé qui ont reçu le vaccin sous-unitaire par rapport à ceux qui ont reçu un placebo.

Les vaccins sous-unitaires contre la grippe sont sûrs et bien tolérés chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes, surtout une sensibilité au point d'injection, sont observées chez ≤ 7 % des enfants en santé de < 3 ans^(19,53,54). Une fièvre peut se produire après la vaccination chez ≤ 12 % des enfants vaccinés de 1 à 5 ans^(18,53).

Plusieurs vaccins antigrippaux couramment vendus au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosal, qui est utilisé comme agent de conservation. Fluzone® (Aventis Pasteur Inc., É.-U.) renferme de 40 à 60 µg de thimérosal par 0,5 mL. Fluviral S/F® (Shire Biologics) en contient de 45 à 55 µg par 0,5 mL. Vaxigrip® (Aventis Pasteur Ltée, France) est produit en fiole multidose qui contient de 1,7 à 2,3 µg de thimérosal par 0,5 mL. Une préparation monodose de Vaxigrip® est également produite en seringue préremplie de 0,5 mL ne contenant pas de thimérosal. Des études rétrospectives de cohortes faites à partir de vastes bases de données sur la santé au Danemark et aux États-Unis ont montré qu'il n'existe aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et des effets neurodéveloppementaux,

tic-spectrum disorders^(17,24). Results of *in vitro* studies of neoplastic cells exposed to thimerosal are not reflective of the *in vivo* situation of immunized children and adults⁽⁵⁵⁾. Nevertheless, in response to public concern, influenza vaccine manufacturers in Canada are currently working towards production and marketing of thimerosal-free influenza vaccines.

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

Guillain-Barré syndrome (GBS) occurred in adults in association with the 1976 swine influenza vaccine, and evidence favours the existence of a causal relation between the vaccine and GBS during that season⁽⁵⁶⁾. In an extensive review of studies since 1976, the United States Institute of Medicine concluded that the evidence is inadequate to accept or reject a causal relation between GBS in adults and influenza vaccines administered after the swine influenza vaccine program in 1976^(56,57).

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⁽⁵⁸⁾. 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. Neither is it known whether influenza vaccination is causally associated with increased risk of recurrent GBS in persons with a previous history of GBS. Avoiding subsequent influenza vaccination of persons known to have developed GBS within 6 to 8 weeks of a previous influenza vaccination appears prudent at this time.

Influenza vaccine is not known to predispose to Reye syndrome.

Conjunctivitis and/or respiratory symptoms following influenza immunization were reported sporadically before 2000 in Canada, the United States and Europe^(59,60). However, during the 2000-2001 influenza season, Health Canada received an increased number of reports of vaccine-associated symptoms and signs that were subsequently described as oculorespiratory syndrome (ORS)⁽⁵⁹⁾. 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⁽⁶¹⁾. Assessment of the severity of ORS is based on the individual's perceptions of his or her symptoms: 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; patient unable to work or sleep). The pathophysiologic mechanism underlying ORS remains unknown.

After the 2000-2001 influenza season, fewer ORS cases have been reported to Health Canada⁽⁶¹⁾. Surveillance for all vaccine-associated adverse events (VAAE), including ORS, is ongoing.

Approximately 5% to 34% of patients who have previously experienced ORS may experience a recurrence attributable to the vaccine⁽⁶¹⁻⁶⁷⁾. However, most recurrences are less severe than the previous episode. Persons who experience a recurrence of ORS upon revaccination do not necessarily experience further episodes of ORS associated with further vaccination.

notamment les troubles du spectre autistique^(17,24). Les résultats d'études *in vitro* de cellules néoplasiques exposées au thimérosol ne rendent pas compte de la situation *in vivo* des enfants et des adultes vaccinés⁽⁵⁵⁾. Néanmoins, en réponse aux inquiétudes de la population, les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada s'efforcent actuellement de produire et de commercialiser des vaccins antigrippaux sans thimérosol.

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

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été diagnostiqué chez des adultes à la suite de l'administration du vaccin contre la grippe porcine en 1976, et des données militent en faveur de l'existence d'une relation causale entre le vaccin et le SGB durant cette saison⁽⁵⁶⁾. Dans le cadre d'un vaste survol des études publiées depuis 1976, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu qu'on ne dispose pas de suffisamment de données pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccination contre la grippe porcine en 1976^(56,57).

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⁽⁵⁸⁾. Divers agents infectieux, tels que *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ne sait pas si l'infection par le virus de la grippe est en soi associée au SGB. On ignore également si la vaccination contre la grippe augmente le risque de récurrence du syndrome chez des personnes qui en ont déjà été atteintes. Il semble pour l'heure prudent d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont souffert du SGB dans les 6 à 8 semaines suivant une vaccination précédente.

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

Une conjonctivite ou des symptômes respiratoires à la suite de la vaccination antigrippale ont été signalés de façon sporadique avant 2000 au Canada, aux États-Unis et en Europe^(59,60). 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)⁽⁵⁹⁾. 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⁽⁶¹⁾. L'évaluation de la gravité du SOR se fonde sur la perception des symptômes par la personne : légers (facilement tolérés; présents mais ne causant pas de problème), modérés (nuisent aux activités de la vie quotidienne; 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.

Après la saison grippale 2000-2001, un plus petit nombre de cas de SOR ont été signalés à Santé Canada⁽⁶¹⁾. La surveillance de tous les effets secondaires associés aux vaccins (ESAV), y compris du SOR, se poursuit.

Environ 5 % à 34 % des patients qui ont déjà présenté un SOR peuvent connaître une récurrence à la suite du vaccin⁽⁶¹⁻⁶⁷⁾. Toutefois, la plupart des récurrences sont moins graves que l'épisode précédent. Les personnes revaccinées qui souffrent à nouveau d'un SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de SOR si elles reçoivent le vaccin dans l'avenir.

Individuals who have experienced mild or moderate ORS symptoms or severe ORS consisting of non-lower respiratory symptoms (bilateral red eyes, cough, sore throat, hoarseness, facial swelling) may be safely reimmunized with influenza vaccine.

Expert review of the risks and preference for one vaccine product should be sought for those who have previously experienced severe lower respiratory symptoms (wheeze, chest tightness, difficulty breathing) within 24 hours of influenza vaccination, an apparent allergic reaction to the vaccine, or any other symptoms (e.g. throat constriction, difficulty swallowing) that raise concern regarding the safety of reimmunization. This advice may be obtained from local medical officers of health or other experts in infectious disease, allergy/immunology and/or public health. Health care providers who are unsure whether an individual previously experienced ORS versus an IgE-mediated hypersensitivity immune response should seek 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*⁽⁶⁸⁾ for further details about administration of vaccine and management of adverse events.

Contraindications and Precautions

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

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

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

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

Simultaneous Administration of Other Vaccines

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

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

Storage

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

Les personnes qui ont manifesté des symptômes légers ou modérés du SOR ou un SOR sévère caractérisé par d'autres symptômes que ceux d'une infection des voies respiratoires inférieures (rougeur oculaire bilatérale, toux, mal de gorge, voix rauque, œdème facial) peuvent recevoir à nouveau en toute sécurité le vaccin antigrippal.

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

Veuillez consulter le *Guide canadien d'immunisation*⁽⁶⁸⁾ pour obtenir plus de détails sur l'administration du vaccin et le traitement des effets secondaires.

Contre-indications et précautions

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

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

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

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

Administration simultanée d'autres vaccins

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

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

Entreposage

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

Strategies for Reducing the Impact of Influenza

The effectiveness of influenza vaccine varies, depending upon the age and immunocompetence of the vaccine recipient, and the degree of similarity between the virus strain included and the characteristics of the strain of circulating virus during influenza season. With a good match, influenza vaccination has been shown to prevent laboratory-confirmed influenza illness in approximately 70% or more of healthy individuals. Under these circumstances, studies have also shown influenza vaccination to be $\geq 70\%$ effective in preventing hospitalization for pneumonia and influenza among elderly persons living in the community. Studies of elderly persons residing in nursing homes have shown influenza vaccination to be 50% to 60% effective in preventing hospitalization and pneumonia and up to 85% effective in preventing death, even though efficacy in preventing influenza illness may be as low as 30%.

Vaccination is recognized as the single most effective way of preventing or attenuating influenza for those at high risk of serious illness or death from influenza infection and related complications. Influenza vaccine programs should aim to vaccinate at least 90% of eligible recipients. **Nevertheless, only 70% to 91% of long-term care facility (LTCF) residents and 20% to 40% of adults and children with medical conditions listed previously receive vaccine annually⁽⁶⁹⁻⁷³⁾. Recent studies of HCWs in hospitals and LTCFs have shown vaccination rates of 26% to 61%^(70-72,74).**

This low rate of utilization is due to failure of the health care system to offer the vaccine and refusal by persons who fear adverse reactions or mistakenly believe that the vaccine is either ineffective or unnecessary. **HCWs and their employers have a duty to actively promote, implement, and comply with influenza immunization recommendations in order to decrease the risk of infection and complications in the vulnerable populations for which they care⁽⁷⁵⁾.** 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.

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

- standing-order policies in institutions allowing nurses to administer vaccine, and simultaneous immunization of staff and patients in nursing homes and chronic care facilities. In these settings, increased vaccination rates are associated with a single non-physician staff person organizing the program, having program aspects covered by written policies, a policy of obtaining consent on admission that was durable for future years, and automatically administering vaccine to residents whose guardians could not be contacted for consent.

Stratégies visant à atténuer les effets de la grippe

L'efficacité du vaccin antigrippal varie selon l'âge et l'immunocompétence de la personne vaccinée ainsi que selon le degré de similitude entre la souche virale utilisée dans le vaccin et celle qui circule pendant la saison grippale. Lorsque le vaccin est bien assorti, il a été établi qu'il prévient la grippe confirmée en laboratoire chez environ 70 % ou plus des personnes en bonne santé. Les études ont également montré que, dans ces circonstances, la vaccination permet de prévenir $\geq 70\%$ des hospitalisations dues à la pneumonie et à la grippe chez les personnes âgées vivant dans la collectivité. Des études réalisées auprès de personnes âgées vivant en maison de santé ont fait ressortir que la vaccination antigrippale permet de prévenir de 50 % à 60 % des hospitalisations et des pneumonies et jusqu'à 85 % des décès, bien que l'efficacité potentielle contre la grippe soit d'à peine 30 %.

Il est reconnu que la vaccination constitue le moyen le plus efficace de prévenir ou d'atténuer la grippe chez les personnes qui courent un grand risque d'être très malades ou même de mourir des suites d'une infection grippale ou de ses complications. Les programmes de vaccination antigrippale devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. **Néanmoins, seulement de 70 % à 91 % des résidents des établissements de soins de longue durée (ESLD) et de 20 % à 40 % des adultes et des enfants souffrant des maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin antigrippal chaque année⁽⁶⁹⁻⁷³⁾. Des études récentes ont révélé que les taux de vaccination se situaient entre 26 % et 61 % chez les travailleurs de la santé des hôpitaux et des ESLD^(70-72, 74).**

Ce faible taux d'utilisation tient au fait que le système de santé n'offre pas le vaccin et que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont à tort convaincus de son inefficacité ou de son inutilité. **Les 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 au sein des populations vulnérables dont ils s'occupent⁽⁷⁵⁾.** 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.

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

- 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 au moment de l'admission un consentement valable pour les années ultérieures et à l'administration automatique du vaccin aux résidents dont on ne pouvait joindre les tuteurs pour obtenir leur consentement;

- vaccinating people at high risk who are being discharged from hospital or visiting the emergency room in the autumn
- promoting influenza vaccination in clinics that see high-risk groups (e.g. cancer clinics, cardiac clinics, and pulmonary clinics)
- using community newspapers, radio, television, and 'flu-information lines, and collaborating with pharmacists and specialist physicians to distribute positively framed information about the benefits and risks of influenza immunization
- issuing computer-generated reminders to HCWs, mailing reminder letters to patients, or using other recall methods to identify outpatients at high risk
- patient-carried reminder cards
- increased accessibility of immunization clinics to staff in institutions and community-based elderly, including implementation of mobile programs
- organized activities, such as vaccination fairs and competitions between institutions
- working with multicultural groups to plan and implement effective programs
- incorporating 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 persons 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.

Transmission of influenza between infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality⁽⁷⁶⁾. Studies have demonstrated that HCWs who are ill with influenza frequently continue to work, thereby potentially transmitting the virus to both patients and co-workers⁽⁷⁷⁾. 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⁽⁷⁶⁾. These individuals continued to work, potentially transmitting infection to their patients. In addition, absenteeism of HCWs who are sick with influenza results in excess economic costs and, in some cases, potential endangerment of health care delivery due to scarcity of replacement workers.

Vaccination of HCWs in health care facilities has been shown to reduce total patient mortality, influenza-like illness, and serologically confirmed influenza^(77,78). Influenza vaccination programs for HCWs may also result in cost savings and reduced work absenteeism, depending on factors including disincentives to take sick days, strain virulence, and the match between infecting strain and vaccine⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

- 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;
- activités organisées, 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. La grippe peut se transmettre entre adultes à partir de la journée précédant l'apparition des symptômes jusqu'à 7 jours après.

La transmission de la grippe entre les travailleurs de la santé et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes⁽⁷⁶⁾. Des études ont démontré que les travailleurs de la santé atteints de la grippe continuaient souvent à travailler et pouvaient ainsi transmettre le virus à des patients comme à des collègues⁽⁷⁷⁾. Dans une étude britannique, 59 % des membres du personnel soignant atteints d'une infection grippale sérologiquement confirmée ne pouvaient se rappeler avoir été malades, ce qui donne à penser que nombre d'entre eux avaient eu une infection infraclinique⁽⁷⁶⁾. Ces personnes ont continué à travailler, risquant ainsi de transmettre l'infection à leurs patients. L'absentéisme des travailleurs de la santé atteints de la grippe entraîne en outre des coûts économiques excessifs et, dans certains cas, risque de mettre en péril la prestation des soins à cause de la rareté des remplaçants.

Il a été démontré que la vaccination des travailleurs des établissements de santé réduisait la mortalité totale chez les patients, les syndromes grippaux et les cas de grippe sérologiquement confirmés^(77,78). 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⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

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 of influenza vaccination for HCWs involved in direct patient care to be an essential component of the standard of care for influenza prevention for the protection of their patients. 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, it is reasonable to exclude from direct patient care HCWs who develop confirmed or presumed influenza and unvaccinated HCWs who are not taking antiviral prophylaxis. Health care organizations should have policies in place to deal with this issue.

Recommendations for the Prophylactic Use of Amantadine and Oseltamivir

The prophylactic use of antiviral agents against influenza is discussed in this section. Antiviral therapy for influenza is not discussed in this statement.

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

Amantadine hydrochloride is an antiviral agent that interferes with the replication cycle of influenza A virus through the blocking of ion channels of the cell membrane. It is not effective against influenza B. Amantadine may be used for the control of influenza in persons > 1 year of age in the following settings:

- facilities where high-risk residents/patients are exposed
- prophylaxis of household contacts of index cases
- prophylaxis of health care and essential community service personnel
- prophylaxis of those for whom influenza vaccine is contraindicated or not available
- prophylaxis, used as an adjunct to vaccination, in those at high risk of influenza-related complications who are expected to have an impaired immune response to the vaccine
- prophylaxis of unvaccinated individuals who provide home care for high-risk patients during an outbreak.

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

Randomized trials in healthy adults suggest that amantadine prevents 23% of clinical influenza cases and 63% of serologically confirmed influenza A illness^(81,82). A non-blind randomized trial of amantadine versus placebo during an influenza outbreak in healthy boys aged 13 to 19 living in a boarding school showed 91% efficacy against culture confirmed influenza illness and 86% efficacy against clinical influenza illness⁽⁸³⁾. A non-randomized trial in boys aged 12 to 18 years showed 70% efficacy of

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 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 chez leurs patients. 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 inclut 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 et de l'oseltamivir à des fins prophylactiques

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

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

Le chlorhydrate d'amantadine est un agent antiviral qui inhibe la réplication du virus grippal de type A en bloquant les canaux ioniques de la membrane cellulaire. Il n'est pas efficace contre le virus de type B. L'amantadine peut être utilisée pour lutter contre la grippe chez les personnes de > 1 an dans les circonstances suivantes :

- prophylaxie dans les établissements où des résidents/patients à haut risque sont exposés;
- prophylaxie chez les contacts familiaux de cas index;
- prophylaxie chez les travailleurs de la santé et ceux qui dispensent des services communautaires essentiels;
- prophylaxie chez les personnes pour qui le vaccin antigrippal est contre-indiqué ou qui n'y ont pas accès;
- prophylaxie, utilisée en complément de la vaccination, chez les personnes à haut risque de complications grippales qui sont susceptibles d'avoir une faible réponse immunitaire au vaccin;
- prophylaxie chez les personnes non vaccinées qui dispensent des soins à domicile à des patients à haut risque durant une éclosion.

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

Selon des essais randomisés effectués chez des adultes en santé, l'amantadine prévient 23 % des cas cliniques de grippe et 63 % des cas de grippe A confirmés par des tests sérologiques^(81,82). Un essai randomisé ouvert comparant l'amantadine à un placebo durant une éclosion de grippe chez des garçons en santé de 13 à 19 ans qui fréquentaient un pensionnat a montré que l'amantadine avait un degré d'efficacité de 91 % contre la grippe à culture positive et de 86 % contre la maladie clinique⁽⁸³⁾. Un essai non randomisé chez des garçons de 12 à 18 ans a attribué un degré

amantadine, compared with placebo, in preventing influenza illness⁽⁸⁴⁾.

In non-randomized controlled trials amantadine prophylaxis used for periods varying from 9 days to 16 weeks interrupted influenza A outbreaks and reduced mortality in populations (including disabled children, hospitalized adults, elderly residents of nursing homes, and prison populations) at increased risk of influenza complications⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Postexposure prophylaxis with amantadine provides protection (protective efficacy 74%) in families when the index case does not receive antiviral therapy^(85,88). Amantadine does not provide protection from influenza A in household contacts when it is also used to treat the index case, likely because of spread of resistant virus within the household^(85,89,90). Amantadine resistance is more likely to occur in populations such as families and within semi-closed settings, including nursing homes where the drug is used for both prophylaxis and treatment as opposed to prophylaxis alone. **Simultaneous use of amantadine for prophylaxis and therapy within a family, facility or institution is not advised because of the increased risk of the emergence of viral resistance. Failure to 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^(91,92).**

Neuraminidase inhibitors prevent the replication of both type A and B influenza viruses by inhibiting influenza virus neuraminidase. Neuraminidase promotes the release of virus from infected cells by preventing virions from self-aggregating and binding to the surface of infected cells. Oseltamivir is a neuraminidase inhibitor that was licensed by Health Canada in December 2003 for postexposure prophylaxis against influenza A and/or B in persons ≥ 13 years old after close contact with an infected individual (index case). Oseltamivir was not licensed for pre-exposure prophylaxis, although it has been used off-label (outside the licensed indications) for this purpose⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

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

A review of randomized placebo-controlled trials in healthy adults reports that neuraminidase inhibitors are 74% effective in preventing naturally occurring cases of clinically defined influenza and 60% effective in preventing laboratory-confirmed influenza⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾. Sufficient data are not available to assess the efficacy of neuraminidase inhibitors used prophylactically in healthy children < 13 years old, and they are not licensed for prophylactic use in this age group⁽⁹⁹⁾. Oseltamivir was 92% effective in preventing laboratory-confirmed clinical influenza illness in a randomized, multicentre controlled trial of prophylaxis in elderly individuals in residential care; however, residents with significant renal disease, hepatic dysfunction, cardiac failure, cancer, HIV infection, or history of alcohol/drug abuse were excluded⁽⁹³⁾. The efficacy of oseltamivir in preventing influenza in immunocompromised persons has not been established. Oseltamivir has been successfully used as prophylaxis, along with vaccination and infection control measures, to control outbreaks of influenza in nursing homes and long-term care facilities^(94,95). In a randomized controlled trial oseltamivir was efficacious in protecting healthy household contacts of index influenza cases who were not treated⁽¹⁰⁰⁾. House-

d'efficacité contre la maladie grippale de 70 % à l'amantadine, comparativement à un placebo⁽⁸⁴⁾.

Dans des essais comparatifs non randomisés, la prophylaxie à l'amantadine administrée pendant des périodes variant de 9 jours à 16 semaines a réussi à stopper des éclosions de grippe A et à réduire la mortalité dans des populations (y compris des enfants handicapés, des adultes hospitalisés, des résidents âgés de maison de soins et des détenus) à risque élevé de complications grippales⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. La prophylaxie post-exposition à l'amantadine confère une protection (efficacité de 74 %) aux membres de la famille d'un cas index qui n'est pas soumis à un traitement antiviral^(85,88). L'amantadine n'assure pas une protection contre la grippe A chez les contacts familiaux lorsqu'elle est également utilisée pour traiter le cas index, probablement à cause de la propagation d'une souche résistante à l'intérieur de la famille^(85,89,90). La résistance à l'amantadine est plus susceptible de se produire dans certaines populations comme les familles et les établissements semi-fermés, notamment les maisons de soins où le médicament est utilisé à la fois à des fins prophylactiques et thérapeutiques et non simplement à titre prophylactique. **L'usage simultané de l'amantadine à des fins prophylactiques et thérapeutiques à l'intérieur d'une famille ou d'un établissement n'est pas recommandé en raison du risque accru d'apparition d'une résistance aux antiviraux. Le fait de ne pas isoler adéquatement les patients d'un établissement traités à l'amantadine augmente aussi le risque de transmission d'un éventuel virus résistant, ce qui peut contribuer à prolonger une épidémie ou entraîner la survenue d'une deuxième vague épidémique^(91,92).**

Les inhibiteurs de la neuraminidase préviennent la réplication des virus grippaux de type A et B en bloquant la neuraminidase du virus grippal. La neuraminidase stimule la libération des particules virales des cellules infectées en empêchant l'aggrégation des virions entre eux et leur fixation à la surface des cellules infectées. L'oseltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase qui a été homologué par Santé Canada en décembre 2003 pour le traitement prophylactique post-exposition contre la grippe A et/ou B chez les personnes de ≥ 13 ans qui ont été en contact avec un sujet infecté (cas index). L'oseltamivir n'a pas été homologué pour la prophylaxie pré-exposition, bien qu'il ait été utilisé dans ce but pour d'autres indications que celles figurant sur l'étiquette (non approuvées)⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

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

Un examen des essais randomisés contrôlés contre placebo chez les adultes en santé indique que les inhibiteurs de la neuraminidase préviennent avec une efficacité de 74 % les cas naturels de grippe clinique et avec une efficacité de 60 % la grippe confirmée en laboratoire⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾. On ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase utilisés à titre prophylactique chez les enfants en santé de < 13 ans, et ces substances ne sont pas homologuées pour cette indication dans ce groupe d'âge⁽⁹⁹⁾. L'oseltamivir prévenait dans 92 % des cas la maladie clinique confirmée en laboratoire dans un essai comparatif randomisé multicentrique de la prophylaxie chez les personnes âgées vivant dans des résidences; les résidents atteints d'une néphropathie importante, d'un trouble hépatique, d'insuffisance cardiaque, de cancer, d'infection à VIH ou ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie ont toutefois été exclus⁽⁹³⁾. On n'a pas établi dans quelle mesure l'oseltamivir prévient la grippe chez les personnes immunodéprimées. Ce médicament s'est avéré efficace comme moyen prophylactique jumelé à la vaccination et à des mesures de lutte contre l'infection pour circonscrire des épidémies de grippe dans des maisons de santé et des établissements de soins de longue durée^(94,95). Dans un essai comparatif randomisé, l'oseltamivir a protégé efficacement les contacts familiaux en santé de cas

holds with pregnant or breastfeeding women, or individuals with cancer, immunosuppression, HIV infection, chronic liver or renal disease were excluded from this study.

The emergence of oseltamivir-resistant virus during or after prophylactic use of this antiviral has not yet been noted⁽⁹⁸⁾. However, 0.33% to 9% of influenza isolates have been noted to be oseltamivir resistant during follow-up of children and adults in treatment studies^(101,102).

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

Amantadine and oseltamivir are not effective in providing prophylaxis for respiratory infections other than influenza. Therefore, it is critically important to base decisions regarding their prophylactic use on appropriate epidemiologic, clinical, and laboratory data regarding the etiology of prevalent infection(s).

NACI recommendations regarding the use of influenza antiviral (amantadine or oseltamivir) prophylaxis:

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

index de grippe qui n'étaient pas traités⁽¹⁰⁰⁾. Les ménages où l'on retrouve des femmes enceintes ou allaitantes ou des personnes atteintes du cancer, immunodéprimées, infectées par le VIH, souffrant d'une maladie chronique du foie ou du rein ont été exclus de cette étude.

On n'a pas encore observé l'émergence d'un virus résistant à l'oseltamivir durant ou après le traitement prophylactique par cet antiviral⁽⁹⁸⁾. De 0,33 % à 9 % des isolats grippaux se sont cependant révélés être résistants à l'oseltamivir durant le suivi d'enfants et d'adultes participants à des études de traitement^(101,102).

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

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

Recommandations du CCNI concernant la prophylaxie antivirale contre la grippe (amantadine ou oseltamivir) :

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

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

- **As an adjunct to late vaccination of people at high risk.** Antiviral prophylaxis may be continued for 2 weeks after appropriate vaccination has been completed. For those who require two doses of vaccine (e.g. previously unvaccinated children), antiviral prophylaxis should be continued for 2 weeks after the second dose. Antiviral prophylaxis does not interfere with the antibody response to the vaccine.
- **For unvaccinated people who provide care for 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 antiviral prophylaxis. Unless there is a contraindication, they should also be immediately vaccinated against influenza. Antiviral 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 antiviral prophylaxis, and should be excluded from the patient care environment if these develop.
- **Antiviral postexposure prophylaxis may be used for household contacts of index influenza cases.** The secondary attack rate among family members of a household in which there is a laboratory-confirmed index case varies from 13% to 25%, according to family composition, virus strain, and exposure outside the household, among other variables^(100,103,104). Prophylaxis of household contacts for 10 days with amantadine (without amantadine treatment of the index case in order to avoid emergence of drug-resistant virus) has reduced confirmed influenza A illness by 74%⁽⁸⁸⁾. A precise time period after onset of illness in the index case during which amantadine should be initiated in order to be effective has not been defined in clinical studies. Seven days of oseltamivir was 89% effective in preventing laboratory-confirmed influenza A or B in household contacts ≥ 12 years of age when initiated within 48 hours of symptom onset in the index case⁽¹⁰⁰⁾. However, households including pregnant or breastfeeding women, individuals with cancer, immunosuppression, HIV or chronic hepatic or renal disease were excluded from this study.

The diagnosis of influenza in the index case should be based on laboratory confirmation (e.g. using a rapid diagnostic test) or clinical parameters that have high positive predictive value in the setting of prevalent infection in the community. Studies suggest that when influenza is circulating in a community, patients with an influenza-like illness who exhibit both cough and fever within 48 hours of symptom onset are likely to have influenza^(105,106). The presence of sore throat is suggestive of a diagnosis other than influenza (Dr. A. Monto, Professor of Epidemiology, University of Michigan: personal communication, 10 March, 2004).

Despite the availability of antiviral agents for postexposure prophylaxis within households, use of influenza vaccine for pre-exposure prophylaxis at season onset remains the recommended protective strategy of choice.

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

- **Comme traitement d'appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.** Une fois la vaccination terminée, la prophylaxie antivirale peut se poursuivre pendant encore 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 les antiviraux pendant 2 semaines après la seconde dose. La prophylaxie antivirale n'inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.
- **Comme agent administré aux personnes non vaccinées qui s'occupent de sujets à risque élevé pendant une éclosion.** Il est raisonnable de permettre à ces personnes de travailler avec des patients à risque élevé dès qu'elles commencent un traitement prophylactique aux antiviraux. À moins de contre-indications, ces personnes doivent aussi être immédiatement vaccinées contre la grippe. La prophylaxie antivirale devrait se poursuivre pendant 2 semaines après la vaccination. Ces travailleurs doivent être à l'affût des symptômes et des signes de la grippe, en particulier durant les 48 heures qui suivent le début de la prophylaxie antivirale. Ils doivent cesser de s'occuper des patients si de tels symptômes ou signes apparaissent.
- **Comme prophylaxie antivirale post-exposition chez les contacts familiaux de cas index de grippe.** Le taux d'attaque secondaire chez les membres de la famille d'un cas index confirmé en laboratoire varie de 13 % à 25 %, selon la composition de la famille, la souche du virus et l'exposition à l'extérieur de la famille, etc.^(100,103,104). Le traitement prophylactique à l'amantadine des contacts familiaux pendant 10 jours (sans traitement à l'amantadine du cas index afin d'éviter l'émergence d'un virus pharma-corésistant) a réduit de 74 % le nombre de cas confirmés de grippe de type A⁽⁸⁸⁾. On n'a pas défini dans les études cliniques de période précise suivant l'apparition de la maladie chez le cas index durant laquelle le traitement à l'amantadine devrait être mis en route pour être efficace. Un traitement de 7 jours à l'oseltamivir a réussi dans 89 % des cas à prévenir la survenue de la grippe A ou B confirmée en laboratoire chez les contacts familiaux de ≥ 12 ans lorsqu'il était amorcé dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes chez le cas index⁽¹⁰⁰⁾. Les ménages qui comptaient des femmes enceintes ou allaitantes, des personnes atteintes d'un cancer, immunodéprimées, infectées par le VIH ou souffrant d'une maladie chronique du foie ou du rein étaient cependant exclus de cette étude.

Le diagnostic de grippe chez le cas index devrait être confirmé en laboratoire (p. ex., à l'aide d'un test rapide de diagnostic) ou être fondé sur des paramètres cliniques qui ont une forte valeur prédictive positive quant à la prévalence de l'infection dans la collectivité. Les études semblent indiquer que lorsque le virus grippal circule dans une collectivité, les patients souffrant d'un syndrome grippal qui commencent à tousser et à avoir de la fièvre dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes risquent d'être atteints de la grippe⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾. Le mal de gorge évoque un autre diagnostic que la grippe. (Dr. A. Monto, professeur d'épidémiologie, University of Michigan: communication personnelle, 10 mars 2004).

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

Influenza vaccine provides protection against illness that may result from exposure within the family and community over a more prolonged period of time.

- **For prophylaxis of individuals who will be exposed to avian influenza.** Consultation with the local medical officer of health is required. Choice of antiviral agent should make use of any available data regarding the susceptibility of the avian virus strain to antiviral agents. At the present time the efficacy of neuraminidase inhibitors in preventing avian influenza has not been established. Experience is limited regarding the prophylactic use of neuraminidase inhibitors for periods of time longer than 6 weeks.

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

When prophylaxis is indicated, the decision regarding which antiviral agent to use should take into account the type of influenza strain circulating and the efficacy, potential toxicity, cost, and ability to administer the agent within a particular population.

Factors including local epidemiology, potential side effects, concern regarding emergence of viral resistance, adherence to medication regimens, and cost may be considered in decisions regarding the duration of antiviral prophylaxis.

Dosage and potential side effects of amantadine

Amantadine dosage recommendations for prophylaxis of influenza A infection 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. In care facilities for the elderly, serum creatinine levels measured up to 12 months previously can be safely used to estimate creatinine clearance^(107,108). 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⁽⁸⁵⁾.

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 persons > 65 years of age, based on renal function, is shown in Table 3⁽¹⁰⁸⁾. This new dosage regimen is based on pharmacokinetic modelling, which suggests that it should be as effective and safe as the standard regimen presented in Table 2. HCWs and influenza program planners will need to assess the advantages and disadvantages of the two different schedules when selecting a regimen for their patients.

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

- **Comme agent prophylactique chez les personnes qui ont été exposées à la grippe aviaire.** Il faut consulter le médecin hygiéniste local. On choisira l'agent antiviral à la lumière des données disponibles concernant la sensibilité de la souche du virus aviaire aux agents antiviraux. Pour le moment, l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase comme moyen de prévenir la grippe aviaire n'a pas été établie. L'expérience est encore limitée en ce qui concerne l'usage prophylactique des inhibiteurs de la neuraminidase pendant plus de 6 semaines.

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

Lorsqu'un traitement prophylactique est indiqué, il faut tenir compte en choisissant un agent antiviral, du type de souche en circulation et de l'efficacité, de la toxicité potentielle, du coût et de la capacité d'administrer l'agent à une population donnée.

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

Posologie et effets secondaires possibles de l'amantadine

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, qui présentent souvent une certaine insuffisance rénale. La posologie peut être ajustée en fonction du taux de clairance de la créatinine calculé ou confirmé en laboratoire. Dans les établissements de soins pour personnes âgées, les taux de créatinine sérique mesurés jusqu'à 12 mois avant peuvent être utilisés en toute sécurité pour estimer la clairance de la créatinine^(107,108). 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⁽⁸⁵⁾.

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⁽¹⁰⁸⁾. Cette nouvelle posologie repose sur une modélisation pharmacocinétique semblant indiquer qu'elle serait aussi efficace et sûre que la posologie habituelle présentée au tableau 2. Les travailleurs de la santé et les planificateurs des programmes de lutte contre la grippe devront évaluer les avantages et les inconvénients des deux schémas posologiques lors du choix d'un régime thérapeutique pour leurs patients.

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

Age	Dosage	
No renal impairment		
1-9 years*	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**†	
≥ 65 years	100 mg once daily‡	
Renal impairment		
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

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

**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.

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

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

Calculation of estimated creatinine clearance:

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

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

Table 3. Proposed once daily dosing schedule for amantadine solution (10 mg/mL) in persons > 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.⁽¹⁰⁸⁾ 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.

Amantadine was given for 10 days in studies of postexposure prophylaxis of household contacts of index cases with influenza⁽⁸⁸⁾. Amantadine has been given for up to 16 weeks in pre-exposure prophylaxis studies^(85,86).

In otherwise healthy young adults given amantadine prophylactically, 5% to 10% report difficulty concentrating, insomnia, light-headedness, and irritability. These side effects are usually mild and cease shortly after the prophylaxis is stopped; however,

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

Âge	Dose	
Aucune insuffisance rénale connue		
1 à 9 ans*	5 mg/kg jour en 1 ou 2 prises, jusqu'à concurrence de 150 mg par jour	
10 à 64 ans	200 mg/jour en 1 ou 2 prises**†	
≥ 65 ans	100 mg/jour‡	
Insuffisance rénale		
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

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

**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.

†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.

‡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 :

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

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

Tableau 3. Prise quotidienne proposée d'une dose unique d'amantadine en solution (10 mg/mL) 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.⁽¹⁰⁸⁾ 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.

Dans des études de la prophylaxie post-exposition chez les contacts familiaux de cas index de grippe, l'amantadine a été administrée pendant 10 jours⁽⁸⁸⁾. La durée d'administration a atteint 16 semaines dans des études sur la prophylaxie pré-exposition^(85,86).

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

they can be more frequent in the older population unless a reduced dosage is used.

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

Amantadine is eliminated from plasma wholly by renal tubular secretion and glomerular filtration; it is not metabolized by the liver. 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⁽¹⁰⁹⁾. It should be noted that the calculated creatinine clearance is reasonably accurate for those with a creatinine clearance > 40 mL/min and those with a stable serum creatinine level and muscle mass. However, the calculation becomes less accurate when these conditions are not met. In particular, elderly persons with renal impairment and low muscle mass may have a serum creatinine in the normal range and an estimated creatinine clearance that is higher than the true value. Physicians who prescribe amantadine must be familiar with the limitations of formulas to estimate creatinine clearance, and make clinical decisions regarding dosage adjustments based on these considerations.

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

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

Dosage and potential side effects of oseltamivir

Oseltamivir is available in 75 mg capsules as well as a powder that can be reconstituted into an oral suspension at 12 mg/mL. The recommended oral dose of oseltamivir for prevention of influenza in persons ≥ 13 years of age is 75 mg once daily. For postexposure prophylaxis, oseltamivir should begin within 48 hours of exposure. The duration of household postexposure prophylaxis used in a randomized controlled trial was 7 days⁽¹⁰⁰⁾. Consideration may be given to extending the duration of prophylaxis to up to 14 days if the index influenza case is a child or elderly individual, as these persons may continue to shed virus for up to 14 days after onset of their illness.

No dose adjustment is necessary with a creatinine clearance above 30 mL/min. A recent serum creatinine or creatinine clearance result based on a 24-hour urine collection is not required

l'arrêt de la médication; cependant, ils peuvent être plus fréquents chez les personnes âgées, à moins que des doses réduites ne soient administrées.

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

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⁽¹⁰⁹⁾. Il convient de préciser que le calcul de la clairance de la créatinine est assez exact dans le cas de ceux dont le taux est de > 40 mL/min et de ceux dont la créatininémie et la masse musculaire sont stables. Cependant, le calcul est moins exact chez les patients qui ne satisfont pas à ces conditions. En particulier, les personnes âgées qui présentent une insuffisance rénale et une faible masse musculaire peuvent avoir une créatininémie qui se trouve dans la plage des valeurs normales et une clairance estimative de la créatinine qui est supérieure à la valeur réelle. Les médecins qui prescrivent de l'amantadine doivent être conscients des limites des formules utilisées pour estimer la clairance de la créatinine et doivent tenir compte de ces considérations au moment de prendre des décisions cliniques concernant l'ajustement de la posologie.

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.

Posologie et effets secondaires possibles de l'oseltamivir

L'oseltamivir est vendu en capsules de 75 mg de même que sous forme de poudre pour suspension buvable qui peut être reconstituée à 12 mg/mL. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les personnes de ≥ 13 ans est de 75 mg une fois par jour. Pour une prophylaxie post-exposition, on devrait amorcer le traitement à l'oseltamivir dans les 48 heures suivant l'exposition. La durée de la prophylaxie post-exposition chez les membres du ménage dans un essai comparatif randomisé était de 7 jours⁽¹⁰⁰⁾. On peut envisager de porter la durée de la prophylaxie à 14 jours si le cas index de grippe est un enfant ou une personne âgée, car ces personnes peuvent continuer d'excréter le virus pendant une période pouvant atteindre 14 jours après le début de leur maladie.

Aucun rajustement de la dose n'est nécessaire si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min. Il n'est pas nécessaire de disposer d'une mesure récente de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine

before starting oseltamivir prophylaxis, unless there is reason to suspect significant renal impairment. For those with a creatinine clearance of 10-30 mL/min, the dosage of oseltamivir should be reduced to 75 mg every other day, or 30 mg of suspension every day orally. No dosing recommendation is available for patients with a creatinine clearance of < 10 mL/min and those undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis.

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

Oseltamivir should be used during pregnancy and lactation only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus or nursing infant. Insufficient data are currently available regarding possible toxic effects on the fetus. It is not known whether oseltamivir or its active metabolite is excreted in human milk.

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

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

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

The most common adverse events reported in oseltamivir prevention studies using doses of 75 mg once daily are headache, fatigue, nausea, cough, diarrhea, vomiting, abdominal pain, insomnia, and vertigo. However, the difference in incidence between oseltamivir and placebo was \geq 1% only for headache, nausea, vomiting, and abdominal pain⁽¹⁰¹⁾.

Acknowledgements

NACI gratefully acknowledges the assistance of Samina Aziz, Shelley Deeks, Karen Ellison, Jeannette Macey, Robert Stirling, Theresa Tam, Brian Winchester, Peter Zabchuk and Hui Zheng in the preparation of this manuscript.

References

1. National Advisory Committee on Immunization. *Update: statement on influenza vaccination for the 2003-04 season*. CCDR 2004;30(ACS-2):1-6.
2. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2004-2005 influenza season*. Wkly Epidemiol Rec 2004; 79(9):88-92.
3. Fukuda K, Levandowski RA, Bridges CB et al. *Inactivated influenza vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, with assistance of Offit PA (eds). *Vaccines*. Saunders: Philadelphia, 2004:339-70.
4. World Health Organization. *Avian influenza*. URL <http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/>.
5. *Outbreak News: avian influenza A (H5N1)*. Wkly Epidemiol Rec 2004;79(7):65-70.
6. Hien TT, Liem NT, Dung NT et al. *Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam*. N Engl J Med 2004;350(12):1179-88.

dans un prélèvement d'urine de 24 heures avant de démarrer la prophylaxie à l'oseltamivir, à moins qu'on ait des raisons de soupçonner une insuffisance rénale importante. Lorsque la clairance de la créatinine est de 10 à 30 mL/min, la dose de l'oseltamivir devrait être réduite à 75 mg tous les 2 jours ou à 30 mg de suspension orale tous les jours. Aucune recommandation posologique n'a été formulée pour les patients dont la clairance de la créatinine est de < 10 mL/min et ceux soumis à une hémodialyse et à une dialyse péritonéale.

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

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

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

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

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

Les effets secondaires les plus souvent signalés dans les études sur le traitement préventif à l'oseltamivir utilisant des doses quotidiennes de 75 mg sont les maux de tête, la fatigue, les nausées, la toux, la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales, l'insomnie et le vertige. La différence entre l'oseltamivir et un placebo n'était cependant que de \geq 1 % pour l'incidence des maux de tête, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales⁽¹⁰¹⁾.

Remerciements

Le CCNI tient à remercier Samina Aziz, Shelley Deeks, Karen Ellison, Jeannette Macey, Robert Stirling, Theresa Tam, Brian Winchester, Peter Zabchuk et Hui Zheng pour leur aide dans la préparation du présent manuscrit.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Mise à jour : déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2003-2004*. RMTCC 2004; 30(DCC-2):1-6.
2. *Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison 2004-2005*. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2004;79(9):88-92.
3. Fukuda K, Levandowski RA, Bridges CB et coll. *Inactivated influenza vaccines*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA, avec la participation de Offit PA (éds). *Vaccines*. Saunders: Philadelphia, 2004:339-70.
4. Organisation mondiale de la Santé. *Avian influenza*. URL <http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/>.
5. *Le point sur les épidémies: grippe aviaire A (H5N1)*. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2004;79(7):65-70.
6. Hien TT, Liem NT, Dung NT et coll. *Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam*. N Engl J Med 2004;350(12):1179-88.

7. Canadian Food Inspection Agency. *Avian influenza*. URL: <<http://www.inspection.gc.ca/english/anima/heasan/disemala/avflu/avflue.shtml>>.
8. British Columbia Centre for Disease Control. *Pathogenic avian influenza in British Columbia*. URL: <<http://www.bccdc.org>>.
9. Animal and Plant Health Inspection Service, US Government. *Avian influenza in the United States*. URL: <http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/ai_us/ai_us.html>.
10. Monto AS, Kioumeh F. *The Tecumseh study of respiratory illness. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971*. Am J Epidemiol 1975;102:553-63.
11. Frank AL, Taber LH, Glezen WP et al. *Influenza B virus infections in the community and the family. The epidemics of 1976-1977 and 1979-1980 in Houston, Texas*. Am J Epidemiol 1983; 118(3):313-25.
12. Glezen WP. *Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis*. Rev Infect Dis 1980;2(3):408-20.
13. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et al. *Effect of influenza on hospitalization of outpatients visits, and courses of antibiotics in children*. N Engl J Med 2000;342:225-31.
14. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P et al. *Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children*. N Engl J Med 2000;342:232-39.
15. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR et al. *Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study*. J Infect Dis 2002;185:147-52.
16. Barker WH, Mullooly JP. *Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population*. Am J Epidemiol 1980;112:798-811.
17. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB et al. *Impact of influenza epidemics on hospitalization*. J Infect Dis 2000;181:831-37.
18. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF et al. *Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccine against influenza A infection, 1985-1990: the pediatric experience*. Pediatr Infect Dis J 2001;20:733-40.
19. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK et al. *A randomized controlled trial of cold adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease*. J Infect Dis 1994;169(1):68-76.
20. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JI et al. *Efficacy of inactivated influenza vaccine in preventing otitis media (AOM) in children* (abstract 752759). Presented at the Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Baltimore, MD, 2002.
21. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M et al. *Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children*. Am J Dis Child 1991;145:445-48.
22. Clements DA, Langdon L, Bland C et al. *Influenza A decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month old children in day care*. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:1113-17.
23. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on thimerosal*. CCDR 2003;29 (ACS-1):1-12.
24. Verstraeten T, Davis RL, De Stefano F et al. *Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases*. Pediatrics 2003; 112:1039-48.
25. Bigham M, Copes R, Srouf L et al. *Exposure to thimerosal in vaccines used in Canadian infant immunization programs, with respect to risk of neurodevelopmental disorders*. CCDR 2002;28:69-80.
26. Hviid A, Stellfeld M, Wohlgahrt J et al. *Association between thimerosal-containing vaccine and autism*. JAMA 2003; 290(13):1763-66.
7. Agence canadienne d'inspection des aliments. *Influenza aviaire*. URL: <<http://www.inspection.gc.ca/francais/anima/heasan/disemala/avflu/avfluf.shtml>>.
8. British Columbia Centre for Disease Control. *Pathogenic avian influenza in British Columbia*. URL: <<http://www.bccdc.org>>.
9. Animal and Plant Health Inspection Service, US Government. *Avian influenza in the United States*. URL: <http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/ai_us/ai_us.html>.
10. Monto AS, Kioumeh F. *The Tecumseh study of respiratory illness. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971*. Am J Epidemiol 1975;102:553-63.
11. Frank AL, Taber LH, Glezen WP et coll. *Influenza B virus infections in the community and the family. The epidemics of 1976-1977 and 1979-1980 in Houston, Texas*. Am J Epidemiol 1983;118(3):313-25.
12. Glezen WP. *Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis*. Rev Infect Dis 1980;2(3):408-20.
13. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et coll. *Effect of influenza on hospitalization of outpatients visits, and courses of antibiotics in children*. N Engl J Med 2000;342:225-31.
14. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P et coll. *Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children*. N Engl J Med 2000;342:232-39.
15. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR et coll. *Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study*. J Infect Dis 2002;185:147-52.
16. Barker WH, Mullooly JP. *Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population*. Am J Epidemiol 1980;112:798-811.
17. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB et coll. *Impact of influenza epidemics on hospitalization*. J Infect Dis 2000;181:831-37.
18. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF et coll. *Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccine against influenza A infection, 1985-1990: the pediatric experience*. Pediatr Infect Dis J 2001;20:733-40.
19. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK et coll. *A randomized controlled trial of cold adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease*. J Infect Dis 1994;169(1):68-76.
20. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JI et coll. *Efficacy of inactivated influenza vaccine in preventing otitis media (AOM) in children* (résumé 752759). Présenté lors de l'assemblée générale de la Pediatric Academic Society, Baltimore, MD, 2002.
21. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M et coll. *Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children*. Am J Dis Child 1991; 145:445-48.
22. Clements DA, Langdon L, Bland C et coll. *Influenza A decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month old children in day care*. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:1113-17.
23. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur le thimérosal*. RMTC 2003;29 (DCC-1):1-12.
24. Verstraeten T, Davis RL, De Stefano F et coll. *Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases*. Pediatrics 2003;112:1039-48.
25. Bigham M, Copes R, Srouf L et coll. *Exposition au thimérosal contenu dans les vaccins administrés dans le cadre des programmes de vaccination infantile au Canada et risques d'anomalies du développement neurologique*. RMTC 2002;28:69-80.
26. Hviid A, Stellfeld M, Wohlgahrt J et coll. *Association between thimerosal-containing vaccine and autism*. JAMA 2003;290(13):1763-66.

27. 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.
28. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR* 2003;2(RR-8):1-34.
29. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ et al. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, 2003;4. Chichester: John Wiley and Sons Ltd.
30. Hurwitz ES, Habec M, Chang A et al. *Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness*. *J Infect Dis* 2000;182:1218-21.
31. Hurwitz ES, Habec M, Chang A et al. *Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts*. *JAMA* 2000;284:1677-82.
32. Gruber WC, Taber LH, Glezen WP et al. *Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children*. *Am J Dis Child* 1990;144(5):595-600.
33. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D et al. *Prevention and early treatment of influenza in healthy adults*. *Vaccine* 2000;18:957-1030.
34. Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza*. *Arch Intern Med* 2001;161:749-59.
35. Grotto I, Mandel Y, Green MS et al. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. *Clin Infect Dis* 1998;26:913-17.
36. 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.
37. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children*. *Pediatrics* 1999;103:e73.
38. Cohen GM, Nettleman MD. *Economic impact of influenza vaccination in preschool children*. *Pediatrics* 2000;106:973-76.
39. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R et al. *Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina*. *Vaccine* 2001;19:4202-13.
40. 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.
41. Jefferson T, Demicheli V. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment [Letter]*. *Ann Intern Med* 2003;138:607.
42. Nichol KL. *The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines*. *Vaccine* 2003;21(16):1769-75.
43. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: Is it worthwhile?* *Can Med Assoc J* 2001;164(1):38-9.
44. Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. *Influenza vaccination for healthy young adults*. *N Engl J Med* 2001;345(21):1543-47.
45. Meltzer MI, Bridges CB. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment [Letter]*. *Ann Intern Med* 2003;138(7):608.
46. Patriarca PA, Strikas RA. *Influenza vaccine for healthy adults*. *N Engl J Med* 1995;333(14):933-34.
47. 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(13):1655-63.
48. Barnett E. *Influenza immunization for children*. *N Engl J Med* 1998;338(20):1459-61.
27. 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.
28. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR* 2003;2(RR-8):1-34.
29. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ et coll. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review)*. Dans : *The Cochrane Library*, 2003;4. Chichester: John Wiley and Sons Ltd.
30. Hurwitz ES, Habec M, Chang A et coll. *Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness*. *J Infect Dis* 2000;182:1218-21.
31. Hurwitz ES, Habec M, Chang A et coll. *Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts*. *JAMA* 2000;284:1677-82.
32. Gruber WC, Taber LH, Glezen WP et coll. *Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children*. *Am J Dis Child* 1990;144(5):595-600.
33. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D et coll. *Prevention and early treatment of influenza in healthy adults*. *Vaccine* 2000;18:957-1030.
34. Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza*. *Arch Intern Med* 2001;161:749-59.
35. Grotto I, Mandel Y, Green MS et coll. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. *Clin Infect Dis* 1998;26:913-17.
36. 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.
37. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children*. *Pediatrics* 1999;103:e73.
38. Cohen GM, Nettleman MD. *Economic impact of influenza vaccination in preschool children*. *Pediatrics* 2000;106:973-76.
39. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R et coll. *Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina*. *Vaccine* 2001;19:4202-13.
40. 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.
41. Jefferson T, Demicheli V. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment [lettre]*. *Ann Intern Med* 2003;138:607.
42. Nichol KL. *The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines*. *Vaccine* 2003;21(16):1769-75.
43. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: Is it worthwhile?* *Can Med Assoc J* 2001;164(1):38-9.
44. Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. *Influenza vaccination for healthy young adults*. *N Engl J Med* 2001;345(21):1543-47.
45. Meltzer MI, Bridges CB. *Economic analysis of influenza vaccination and treatment [lettre]*. *Ann Intern Med* 2003;138(7):608.
46. Patriarca PA, Strikas RA. *Influenza vaccine for healthy adults*. *N Engl J Med* 1995;333(14):933-34.
47. 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(13):1655-63.
48. Barnett E. *Influenza immunization for children*. *N Engl J Med* 1998;338(20):1459-61.

49. Poland G, Breese Hall C. *Influenza immunization of schoolchildren: Can we interrupt community epidemics?* Pediatrics 1999;103(6):1280-81.
50. Elveback LR, Fox JP, Ackerman E et al. *An influenza simulation model for immunization studies.* Am J Epidemiol 1976;103:152-65.
51. 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.
52. Aoki F, Yassi A, Cheang M et al. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers.* Can Med Assoc J 1993;149:1425-30.
53. Piedra PA, Glezen WP, Mbawuikie I et al. *Studies on reactogenicity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant influenza type A (CRA) and inactivated trivalent influenza (TI) vaccines in infants and young children.* Vaccine 1993;11:718-24.
54. Gonzalez M, Pirez MC, Ward E et al. *Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine.* Arch Dis Child 2000;83(6):488-91.
55. Waly M, Olteann H, Banerjee R et al. *Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal.* Molecular Psychiatry 2004;9:358-70.
56. Institute of Medicine. *Immunization safety review: influenza vaccines and neurological complications.* URL: <<http://www.iom.edu/report.asp?id=15626>>
57. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines.* N Engl J Med 1998;339:1797-1802.
58. 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.
59. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement for the 2001-2002 season: influenza vaccination of persons who experienced oculo-respiratory syndrome following previous influenza vaccination.* CDRR 2001;27(ACS-7):1-8.
60. 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;17:1898-1904.
61. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement for the 2002-2003 influenza season: update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination.* CDRR 2002;28(ACS-6):1-8.
62. 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.
63. 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.
64. Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D et al. *Randomized double-blind placebo controlled trial to assess the rate of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination among persons previously affected.* Clin Infect Dis 2003;37(8):1059-66.
65. Grenier JL, Toth E, De Serres G et al. *Safety of revaccination of patients affected by the oculo-respiratory syndrome (ORS) following influenza vaccination.* CDRR 2004;30(2):9-16.
66. 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.
49. Poland G, Breese Hall C. *Influenza immunization of schoolchildren: Can we interrupt community epidemics?* Pediatrics 1999;103(6):1280-81.
50. Elveback LR, Fox JP, Ackerman E et coll. *An influenza simulation model for immunization studies.* Am J Epidemiol 1976;103:152-65.
51. 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.
52. Aoki F, Yassi A, Cheang M et coll. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers.* Can Med Assoc J 1993;149:1425-30.
53. Piedra PA, Glezen WP, Mbawuikie I et coll. *Studies on reactogenicity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant influenza type A (CRA) and inactivated trivalent influenza (TI) vaccines in infants and young children.* Vaccine 1993;11:718-24.
54. Gonzalez M, Pirez MC, Ward E et coll. *Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine.* Arch Dis Child 2000;83(6):488-91.
55. Waly M, Olteann H, Banerjee R et coll. *Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal.* Molecular Psychiatry 2004;9:358-70.
56. Institute of Medicine. *Immunization safety review: influenza vaccines and neurological complications.* URL: <<http://www.iom.edu/report.asp?id=15626>>
57. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et coll. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines.* N Engl J Med 1998;339:1797-1802.
58. 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.
59. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison 2001-2002 : vaccin antigrippal chez les personnes souffrant du syndrome oculo-respiratoire suite à une vaccination antigrippale antérieure.* RMTCC 2001;27(DCC-7):1-8.
60. 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;17:1898-1904.
61. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire pour la saison grippale 2002-2003 : le point sur le syndrome oculo-respiratoire associé au vaccin antigrippal.* RMTCC 2002;28(DCC-6):1-8.
62. 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.
63. 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.
64. Skowronski DM, De Serres G, Scheifele D et coll. *Randomized double-blind placebo controlled trial to assess the rate of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination among persons previously affected.* Clin Infect Dis 2003;37(8):1059-66.
65. Grenier JL, Toth E, De Serres G et coll. *Innocuité de la revaccination chez les patients ayant présenté un syndrome oculo-respiratoire (SOR) à la suite d'une vaccination antigrippale.* RMTCC 2004;30(2):9-16.
66. 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.

67. DeSerres G, Skowronski D, Guay M et al. *Recurrence risk of oculo-respiratory syndrome (ORS) following influenza vaccination: a randomized controlled trial of previously affected persons*. Arch Intern Med 2004 (in press).
68. Health Canada. *Influenza vaccine*. In: *Canadian immunization guide*, 5th ed. Ottawa: Health Canada 1998:103-10. Cat No. H49-8/1998E.
69. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et al. *Immunization survey of non-institutionalized adults — Quebec (as of May 30, 1996)*. CDR 1996;22:177-81.
70. DeWals P, Carbonneau M, Payette H et al. *Influenza and pneumococcal vaccination in long term care facilities in two regions of Quebec*. Can J Infect Dis 1996;7:296-300.
71. 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.
72. Russell ML. *Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities*. Can Med Assoc J 2001;164(10):1423-27.
73. Squires SG, Macey JF, Tam T. *Progress towards Canadian target coverage rates for influenza and pneumococcal immunizations*. CDR 2001;27(10):90-91.
74. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18(3):189-94.
75. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: a duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11(5):225-26.
76. 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.
77. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
78. 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.
79. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
80. 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.
81. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ et al. *Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults* (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2004;1. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
82. National Institute for Clinical Excellence. *Appraisal Consultation Document. Oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza*. URL: <<http://www.nice.org.uk/article.asp?a=69484>>.
83. Payler DK, Purdham PA. *Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school*. Lancet 1984;i:502-04.
84. Rose HJ. *Use of amantadine in influenza: a second report*. J Roy Coll Gen Pract 1983;33:651-53.
85. Aoki F. *Amantadine and rimantadine*. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford: Blackwell Science 1998:457-76.
86. Finklea JF, Hennessy AV, Davenport FM. *A field trial of amantadine prophylaxis in naturally occurring acute respiratory illness*. Am J Epidemiol 1967;85:403-12.
67. DeSerres G, Skowronski D, Guay M et coll. *Recurrence risk of oculo-respiratory syndrome (ORS) following influenza vaccination: a randomized controlled trial of previously affected persons*. Arch Intern Med 2004 (sous presse).
68. Santé Canada. *Vaccin contre l'influenza*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*, 5^e éd. Ottawa : Santé Canada, 1998:138-46. N° de cat. H49-8/1998F.
69. 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;22:177-81.
70. DeWals P, Carbonneau M, Payette H et coll. *Influenza and pneumococcal vaccination in long term care facilities in two regions of Quebec*. Can J Infect Dis 1996;7:296-300.
71. 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.
72. Russell ML. *Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities*. Can Med Assoc J 2001;164(10):1423-27.
73. Squires SG, Macey JF, Tam T. *Progrès réalisés en ce qui concerne la couverture vaccinale souhaitée contre la grippe et les pneumocoques au Canada*. RMTC 2001;27(10):90-91.
74. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18(3):189-94.
75. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: a duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11(5):225-26.
76. 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.
77. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
78. 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.
79. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
80. 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.
81. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ et coll. *Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults* (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, 2004;1. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
82. National Institute for Clinical Excellence. *Appraisal Consultation Document. Oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza*. URL: <<http://www.nice.org.uk/article.asp?a=69484>>.
83. Payler DK, Purdham PA. *Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school*. Lancet 1984;i:502-04.
84. Rose HJ. *Use of amantadine in influenza: a second report*. J Roy Coll Gen Pract 1983;33:651-53.
85. Aoki F. *Amantadine and rimantadine*. Dans : Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford: Blackwell Science 1998: 457-76.
86. Finklea JF, Hennessy AV, Davenport FM. *A field trial of amantadine prophylaxis in naturally occurring acute respiratory illness*. Am J Epidemiol 1967;85:403-12.

87. Quilligan JJ, Hirayama M, Baernstein HD. *The suppression of A2 influenza in children by the chemoprophylactic use of amantadine*. J Pediatr 1966;69:572-75.
88. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et al. *Protective effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A2 infection in the family environment*. Lancet 1969;ii:1026-28.
89. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et al. *Study of 1-adamantanamine hydrochloride used prophylactically during the Hong Kong influenza epidemic in the family environment*. Bull WHO 1969;41:677-82.
90. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD et al. *Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families*. N Engl J Med 1989;321:1696-1702.
91. 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.
92. 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.
93. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. *Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population*. J Am Geriatr Soc 2001;49:1025-31.
94. Bowles SK., Lee W, Simor AW et al. *Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes*. J Am Geriatr Soc 2002;50:608-16.
95. Parker R, Loewen N, Skowronski D. *Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak*. CCDR 2001;27(5):37-40.
96. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J et al. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults* (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2004;1. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
97. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et al. *Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment*. JAMA 1999;282:1240-46.
98. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza*. N Engl J Med 1999;341:1336-43.
99. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A et al. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children* (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2004;1. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
100. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial*. JAMA 2001;285:748-54.
101. Hoffman-La Roche Ltd. *Product monograph: PR Tamiflu® (oseltamivir phosphate)*. 12 January, 2004. URL: <<http://www.rochecanada.com/pdf/tamiflupme.pdf>>.
102. Gubereva LV, Kaiser L, Matrosovich MN et al. *Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir*. J Infect Dis 2001;183:523-31.
103. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. *Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families*. N Engl J Med 2000;343(18):1282-89.
104. Nicholson KB. *Managing influenza in primary care*. Oxford, England: Blackwell Science, 1999:24.
105. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et al. *Clinical signs and symptoms predicting influenza infection*. Arch Intern Med 2000;160(21):3243-47.
87. Quilligan JJ, Hirayama M, Baernstein HD. *The suppression of A2 influenza in children by the chemoprophylactic use of amantadine*. J Pediatr 1966; 69:572-75.
88. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et coll. *Protective effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring influenza A2 infection in the family environment*. Lancet 1969;ii:1026-28.
89. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC et coll. *Study of 1-adamantanamine hydrochloride used prophylactically during the Hong Kong influenza epidemic in the family environment*. Bull OMS 1969;41:677-82.
90. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD et coll. *Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families*. N Engl J Med 1989;321:1696-1702.
91. 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.
92. 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.
93. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et coll. *Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population*. J Am Geriatr Soc 2001;49:1025-31.
94. Bowles SK., Lee W, Simor AW et coll. *Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes*. J Am Geriatr Soc 2002;50:608-16.
95. Parker R, Loewen N, Skowronski D. *Utilisation d'oseltamivir pour lutter contre une écloen de grippe B dans un centre d'accueil*. RMTc 2001; 27(5):37-40.
96. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J et coll. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults* (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, 2004;1. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
97. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et coll. *Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment*. JAMA 1999;282:1240-46.
98. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et coll. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza*. N Engl J Med 1999;341:1336-43.
99. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A et coll. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children* (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, 2004;1. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
100. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et coll. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial*. JAMA 2001;285:748-54.
101. Hoffman-La Roche Ltd. *Product monograph: PR Tamiflu® (oseltamivir phosphate)*. 12 January, 2004. URL: <<http://www.rochecanada.com/pdf/tamiflupme.pdf>>.
102. Gubereva LV, Kaiser L, Matrosovich MN et coll. *Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir*. J Infect Dis 2001;183:523-31.
103. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et coll. *Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families*. N Engl J Med 2000;343(18):1282-89.
104. Nicholson KB. *Managing influenza in primary care*. Oxford, England: Blackwell Science, 1999:24.
105. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et coll. *Clinical signs and symptoms predicting influenza infection*. Arch Intern Med 2000;160(21):3243-47.

106. Boivin G, Hardy I, Tellier G et al. *Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition*. Clin Infect Dis 2000;31(5):1166-69.
107. 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):185-88.
108. McGeer A, Sitar D, Tamblyn S et al. *Use of antiviral prophylaxis in influenza outbreaks in long term care facilities*. Can J Infect Dis 2000;11(4):187-92.
109. 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.

106. Boivin G, Hardy I, Tellier G et coll. *Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition*. Clin Infect Dis 2000; 31(5):1166-69.
107. 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):185-88.
108. McGeer A, Sitar D, Tamblyn S et coll. *Use of antiviral prophylaxis in influenza outbreaks in long term care facilities*. Can J Infect Dis 2000; 11(4):187-92.
109. 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

Kim Hopkinson
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: \$105 (plus applicable taxes) in Canada; \$140 (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 2004

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

Kim Hopkinson
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 : 105 \$ (et frais connexes) au Canada; 140 \$ 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 2004