

CCDR  RMTTC

1 August 2001 • Volume 27 • ACS-4

le 1^{er} août 2001 • Volume 27 • DCC-4

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)*****STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION
FOR THE 2001-2002 SEASON****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have only sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy when used in accordance with the product monographs.

Introduction

The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 2001-2002 season. The present statement contains new information on influenza epidemiology and control among children, national coverage rates for influenza vaccination, and dosage regimens for prophylactic amantadine. The section entitled "Administration of Influenza Vaccine" contains an interim report of vaccine-associated adverse events, primarily consisting of an oculo-respiratory syndrome (ORS), observed during the 2000-2001 influenza immunization season. Studies regarding ORS are ongoing, and further results will be published in CCDR as they become available.

* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. J. Spika (Executive Secretary), J. Brousseau (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. M. Naus, Dr. P. Orr, Dr. B. Ward, A. Zierler.

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

Ex-Officio Representatives: Dr. A. King (CIDPC), Dr. L. Palkonyay (BBR), Dr. P. Riben (MSB).

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 2001-2002****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le fabricant autorisé du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit.

Introduction

La composition antigénique du vaccin antigrippal a été revue pour la saison 2001-2002. La présente déclaration contient également de nouvelles informations sur l'épidémiologie de la grippe et la lutte contre la grippe chez les enfants, les taux nationaux de couverture vaccinale et la posologie pour l'amantadine prophylactique. La section intitulée «Administration du vaccin antigrippal» renferme un rapport provisoire sur les effets secondaires associés au vaccin, consistant principalement en un syndrome oculo-respiratoire (SOR) observé au cours de la saison d'immunisation antigrippale 2000-2001. Les études portant sur le SOR se poursuivent, et d'autres résultats seront publiés au fur et à mesure qu'ils seront disponibles.

* **Membres :** D^e V. Marchessault (président), D^e J. Spika (secrétaire général), J. Brousseau (secrétaire administrative), D^e I. Bowmer, D^e G. De Serres, D^e S. Dobson, D^e J. Embree, D^e I. Gemmill, D^e J. Langley, D^e M. Naus, D^e P. Orr, D^e B. Ward, A. Zierler.

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

Représentants d'office : D^e A. King (CPCMI), D^e L. Palkonyay (BPBR), D^e P. Riben (DGSM).

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



In Canada, two available measures can reduce the impact of influenza: immunoprophylaxis with inactivated (killed-virus) vaccine and chemoprophylaxis or therapy with influenza-specific antiviral drugs (amantadine and neuraminidase inhibitors). At the time of writing of this statement, neuraminidase inhibitors have been licensed for therapy but not for chemoprophylaxis against influenza in Canada. **Vaccination of persons at high risk each year before the influenza season is currently the most effective measure for reducing the impact of influenza.**

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

During the 2000-2001 influenza season, lower than usual activity was reported for all national indicators of influenza activity, including the rate of influenza-like illness (ILI), the percentage of laboratory-confirmed cases of influenza and provincial/territorial influenza activity levels. Increased laboratory-confirmed influenza activity began in the West (Yukon, prairie provinces and British Columbia) in mid-December, peaking in early to mid-January, followed by the Atlantic provinces peaking in early February, with Ontario and Quebec peaking in early to mid-March. There was no prominent peak of activity in Canada and the season reflected a mix of early and prolonged influenza B circulation and late influenza A circulation.

Between 27 August 2000 and 21 April 2001, the Centre for Infectious Disease Prevention and Control (CIDPC) received reports on 46,336 laboratory tests for influenza; 4,154 (9%) tests were confirmed positive for influenza; of those, 32% (1,324) were identified as influenza A and 68% (2,830) as influenza B. As of 10 May 2001, the National Microbiology Laboratory (NML), CIDPC, has characterized 507 isolates: 48% (241) were A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like; 1% (5) were A/Johannesburg/82/96 (H1N1)-like; < 1% (2) were A/Panama/2007/99 (H3N2)-like; 51 % (258) were B/Yamanashi/166/98-like; and < 1% (1) was B/Beijing/243/97, which is a B/Victoria/2/87-like virus. The single case of B/Beijing/243/97-like virus, likely imported into Canada, was isolated in Quebec in March 2001.

There has been a relative increase in influenza B activity in Canada this season as well as a drop in influenza A activity, compared to last year. During the 1999-2000 season < 1% (66) of detected isolates were identified as influenza B while 99.1% (6,961) were influenza A, compared to 68% influenza B and 32% influenza A detected during the 2000-2001 season. Furthermore, as compared to last season when 89% (437) of the characterized influenza A

Il existe au Canada deux mesures qui permettent de réduire les effets de la grippe : l'immunoprophylaxie au moyen du vaccin inactivé (virus tué) et la chimioprophylaxie ou le traitement par des médicaments antiviraux spécifiques contre la grippe (amantadine et inhibiteurs de la neuraminidase). Au moment de la rédaction de cette déclaration, les inhibiteurs de la neuraminidase avaient été homologués pour le traitement mais non pour la chimioprophylaxie contre la grippe au Canada. **La vaccination annuelle des personnes à risque élevé avant la saison grippale constitue actuellement le meilleur moyen de réduire les effets de la grippe.**

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

Au cours de la saison grippale 2000-2001, on a signalé une activité plus faible que d'habitude pour tous les indicateurs nationaux de l'activité grippale, y compris le taux d'affection pseudo-grippale le pourcentage de cas de grippe confirmés par un laboratoire et les taux d'activité grippale provinciaux et territoriaux. Une plus grande activité grippale confirmée en laboratoire a commencé à se manifester dans l'Ouest (Yukon, provinces des Prairies et Colombie-Britannique) vers la mi-décembre, atteignant un pic entre le début et la mi-janvier, puis dans les provinces de l'Atlantique, atteignant un pic au début de février. L'Ontario et le Québec ont emboîté le pas, atteignant un pic entre le début et la mi-mars. Il n'y a pas eu de pic marquant pour le Canada, et la saison s'est caractérisée à la fois par une circulation précoce et prolongée du virus grippal de type B et une circulation tardive du virus grippal de type A.

Entre le 27 août 2000 et le 21 avril 2001, le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI) a reçu 46 336 rapports d'analyses de laboratoire pour les virus grippaux : 4 154 (9 %) étaient positifs, dont 1 324 (32 %) ont été confirmés comme étant de type A et 2 830 (68 %) de type B. Au 10 mai 2001, le Laboratoire national de microbiologie (LNM), relevant du CPCMI, avait caractérisé 507 isolats : 241 (48 %) étaient apparentés à la souche A/New Caledonia/20/99 (H1N1); 5 (1 %) à la souche A/Johannesburg/82/96 (H1N1); 2 (< 1 %) à la souche A/Panama/2007/99 (H3N2); 258 (51 %) à la souche B/Yamanashi/166/98 et 1 (< 1 %) à la souche B/Beijing/243/97, qui est apparentée à la souche B/Victoria/2/87. Le seul cas apparenté à la souche B/Beijing/243/97, vraisemblablement importé au Canada, a été isolé au Québec en mars 2001.

Comparativement à l'an dernier, on observe pour cette saison une augmentation relative de l'activité du type B au Canada, de même qu'une baisse de l'activité du type A. Au cours de la saison 1999-2000, < 1 % (66) des isolats ont été identifiés comme appartenant au type B, alors que 99,1 % (6 961 cas) étaient du type A. Par comparaison, au cours de la saison 2000-2001, 68 % des cas décelés étaient de type B et 32 %, de type A. De plus, comparativement à la saison dernière, où 89 % (437) des isolats caractérisés de souches de

isolates were identified as H3N2 (all were A/Sydney/5/97(H3N2)-like viruses) and only 9% (46) were identified as H1N1 (all were A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like viruses), only 1% (2) of this season's characterized influenza A isolates were identified as H3N2 and 99% (246) were identified as H1N1.

Up to 21 April 2001, 9% (258/2,830) of the influenza B isolates were antigenically characterized as B/Yamanashi/166/98. However, it has been noted that 89% of the influenza B isolates characterized by the United States (U.S.) Centers for Disease Control and Prevention were antigenically more closely related to B/Sichuan/379/99, a reference strain which has been found to cross react with B/Yamanashi/166/98. Preliminary results of genetic analyses completed at the NML indicated that this antigenic change was found in a percentage of the Canadian influenza B isolates. It should also be noted that B/Sichuan/379/99 virus exhibits cross-reactivity with the 2000-2001 vaccine strain. The vaccine strains in the 2000-2001 influenza vaccine either matched or produced high titres of antibody that cross-reacted with all of the A and B strains characterized by the NML during the 2000-2001 season.

Worldwide, influenza activity in the Northern hemisphere was initially reported during the 3rd week of November 2000 and peaked in early to mid-February 2001. Most influenza activity was attributable to influenza A (H1N1), which co-circulated with influenza B. Influenza A (H3N2) viruses were only sporadically isolated. Many countries reported outbreaks of both influenza A (H1N1) and influenza B; however, no countries reported any outbreaks of influenza A (H3N2). In most countries the greatest impact was in children and young adults.

Since October 2000, 52 countries report laboratory-confirmed influenza A to the World Health Organization (WHO), while only 34 countries report influenza B. Both subtypes of influenza A (H3N2 and H1N1) and influenza B were detected on six continents (Africa, North America, South America, Asia, Europe, and Oceania). Influenza A (H1N1) appeared to be the predominant circulating virus and subtype. Of the H1N1 isolates, A/new Caledonia/20/99 (H1N1) was the predominant circulating strain world-wide, including Canada and the U.S.. Two other H1N1 strains were detected in Europe and North America: A/Johannesburg/82/96 and A/Bayern/7/95. Less commonly detected were the H3N2 strains, the most common of which was A/Panama/2007/99, an A/Moscow/10/99(H3N2)-like virus. A/Panama/2007/99 and/or A/Moscow/10/99 were detected in Europe, Asia and North and South America, including Canada and the U.S. Five strains of influenza B were detected: B/Beijing/184/93 and B/Yamanashi/166/98, B/Sichuan/379/99, B/Harbin/07/94 and B/Shangdong/7/97. B/Sichuan/379/99 was the more common strain detected, isolated in 17 countries on three continents, including Canada and the U.S.

The antigenic characteristics of **current** and **emerging** influenza virus strains provide the basis for selecting the strains included in each year's vaccine. **As suggested by WHO, NACI recommends that the trivalent vaccine for the 2001-2002 season in the Northern hemisphere contain an A/Moscow/10/99 (H3N2)-like virus, an A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus, and a B/Sichuan/379/99-like virus. Vaccine products may use antigenically equivalent strains because of their growth properties.**

type A ont été identifiés comme appartenant au sous-type H3N2 (tous étant des virus apparentés à la souche A/Sydney/5/97 (H3N2)) et seulement 9 % (46) au sous-type H1N1 (tous étant des virus apparentés à la souche A/New Caledonia/20/99 (H1N1)), 1 % (2) seulement des isolats de type A caractérisés cette saison ont été identifiés comme appartenant au sous-type H3N2, alors que 99 % (246) ont été identifiés comme appartenant au sous-type H1N1.

Jusqu'au 21 avril 2001, 9 % (258/2 830) des isolats de type B avaient été caractérisés selon les critères antigéniques comme appartenant à la souche B/Yamanashi/166/98. Toutefois, on a constaté que 89 % des isolats de type B caractérisés par les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis étaient, sur le plan antigénique, plus étroitement apparentés à la souche B/Sichuan/379/99, une souche de référence qui réagit avec la souche B/Yamanashi/166/98. Selon les résultats préliminaires des analyses génétiques effectuées au LNM, des modifications antigéniques ont été observées dans un certain pourcentage d'isolats canadiens de type B. Il y a également lieu de souligner que le virus appartenant à la souche B/Sichuan/379/99 présente une réactivité croisée avec la souche du vaccin de 2000-2001. Les souches du vaccin antigrippal de 2000-2001 présentaient une adéquation avec toutes les souches A et B caractérisées par le LNM au cours de la saison de 2000-2001 ou produisaient des titres élevés d'anticorps qui réagissaient avec ces souches.

À l'échelle de la planète, l'activité grippale dans l'hémisphère nord a été tout d'abord déclarée au cours de la troisième semaine de novembre 2000 et a atteint un pic entre le début et la mi-février 2001. La majeure partie de l'activité grippale était attribuable au type A (H1N1), qui a circulé en même temps que les virus du type B. Les virus du type A (H3N2) n'ont été isolés que de façon sporadique. De nombreux pays ont signalé des éclosions de grippe dues à la souche A (H1N1) comme à la souche B; cependant, aucun pays n'a signalé d'éclosion de grippe attribuable au type A (H3N2). Dans la plupart des pays, ce sont les enfants et les jeunes adultes qui ont été les plus touchés.

Depuis octobre 2000, 52 pays ont déclaré des cas de grippe de type A confirmés en laboratoire à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), alors que 34 seulement ont déclaré des cas de grippe de type B. Les deux sous-types de grippe A (H3N2 et H1N1) et le type B ont été détectés sur les six continents (Afrique, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie, Europe et Océanie). Il semble que le sous-type A (H1N1) soit le sous-type prédominant en circulation. Parmi les isolats H1N1, la souche A/New Caledonia/20/99 (H1N1) a été la souche prédominante en circulation à l'échelle du globe, y compris au Canada et aux États-Unis. Deux autres souches H1N1 ont été détectées en Europe et en Amérique du Nord : A/Johannesburg/82/96 et A/Bayern/7/95. Les souches les moins souvent détectées étaient les souches H3N2, la plus courante parmi celles-ci étant A/Panama/2007/99, un virus apparenté à la souche A/Moscow/10/99 (H3N2). Les souches A/Panama/2007/99 et/ou A/Moscow/10/99 ont été détectées en Europe, en Asie ainsi qu'en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, y compris au Canada et aux É.-U. Cinq souches de type B ont été détectées : B/Beijing/184/93, B/Yamanashi/166/98, B/Sichuan/379/99, B/Harbin/07/94 et B/Shangdong/7/97. La plus fréquemment détectée était la souche B/Sichuan/379/99, laquelle a été isolée dans 17 pays sur trois continents, y compris au Canada et aux États-Unis.

On se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches **actuelles** et **émérgentes** pour choisir les souches virales à inclure dans le vaccin élaboré chaque année. **Comme l'a suggéré l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le CCNI recommande que le vaccin trivalent pour la saison 2001-2002 dans l'hémisphère nord contienne un virus apparenté à A/Moscow/10/99(H3N2), un virus apparenté à A/New Caledonia/20/99 (H1N1) et un virus apparenté à B/Sichuan/379/99. Les vaccins peuvent contenir des souches équivalentes sur le plan antigénique en raison de**

The influenza strains that will be used in licensed Canadian vaccines will be announced soon in an upcoming issue of CCDR.

Immunization against influenza must be given annually.

Continual antigenic drift of the influenza virus means that a new vaccine, updated yearly with the most current circulating strains, is needed to protect against new infections. Each 0.5 mL of vaccine will contain 15 µg of hemagglutinin of each antigen. The vaccine will be available as a split-virus (chemically disrupted) preparation. Both humoral and cell-mediated responses are thought to play a role in immunity to influenza. Immunity declines over the year following vaccination. The production and persistence of antibody after vaccination depends on several factors, including age, prior and subsequent exposure to antigens, and presence of immunodeficiency states. Humoral antibody levels, which correlate with vaccine protection, are generally achieved ≥ 2 weeks after immunization. Immunity after the inactivated vaccine usually lasts < 1 year. However, in the elderly, antibody levels may fall below protective levels in ≤ 4 months. Data are not available to support the administration of a second dose of influenza vaccine in elderly individuals in order to boost immunity.

The recommended time for influenza immunization is the period from October to mid-November. However, decisions regarding the exact timing of vaccination of ambulatory and institutionalized individuals must be made based on local epidemiology, recognition of the need to use patient contacts with health care providers as opportune moments for immunization, and programmatic issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. Health care workers 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 Influenza Epidemiology and Control Among Children

Recent American studies have demonstrated rates of hospitalization for cardiopulmonary disease during influenza season, among children ≤ 4 years of age, ranging from 100/100,000 population for those without high-risk conditions, to 500/100,000 for those with high-risk conditions⁽¹⁻⁵⁾. Within this age group, the hospitalization rates were greatest among children ≤ 1 year of age, both for those with and without conditions that put them at risk for influenza complications; these rates are similar to those previously reported among adults ≥ 65 years of age.

The studies were not designed to demonstrate whether influenza viral infection was a cause or cofactor in precipitating hospitalization among these children. Potential confounding variables include the cocirculation of other respiratory pathogens, including respiratory syncytial virus, during influenza season.

A small recently published U.S. randomized controlled trial of influenza vaccination was conducted in 1996-1997 among day care children 24 to 60 months of age⁽⁶⁾. Previously unimmunized children received two doses of vaccine. Vaccine efficacy was 31% to 45% in preventing serologically proven influenza A and B virus infection. There were no reductions in respiratory or febrile respiratory illnesses among vaccinated children. The authors postulated that the low vaccine efficacy demonstrated in this study may have

leurs propriétés de croissance. Les souches qui seront utilisées dans les vaccins canadiens homologués seront annoncées sous peu dans un prochain numéro du RMTC.

Une immunisation annuelle contre la grippe est nécessaire. En raison de la dérive antigénique continue du virus, il faut chaque année modifier le vaccin en fonction des souches les plus courantes en circulation afin de protéger les patients contre de nouvelles infections. Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contiendra 15 µg d'hémagglutinine de chacun des antigènes. Le vaccin sera offert sous forme de préparation à virus sous-unitaire (fractionné chimiquement). On pense que les réponses humorales et à médiation cellulaire jouent toutes deux un rôle dans l'immunité contre la grippe. L'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination. La production et la persistance des anticorps après la vaccination dépendent de plusieurs facteurs, dont l'âge, l'exposition antérieure et subséquente aux antigènes, et la présence de déficits immunitaires. Les titres d'anticorps humoraux qui sont en corrélation avec la protection vaccinale sont généralement atteints ≥ 2 semaines après l'immunisation. L'immunité après l'administration du vaccin inactivé dure généralement < 1 an. Toutefois, chez les personnes âgées, le titre d'anticorps peut être insuffisant pour assurer une protection après ≤ 4 mois. Nous ne possédons pas de données à l'appui de l'administration d'une seconde dose de vaccin antigrippal aux personnes âgées en vue de renforcer leur immunité.

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

Le point sur l'épidémiologie de la grippe et la lutte contre cette maladie chez les enfants

Selon des études américaines récentes, chez les enfants de ≤ 4 ans, les taux d'hospitalisation pour affection cardio-respiratoire durant la saison de la grippe varient entre 100/100 000 pour les enfants ne souffrant pas de problèmes de santé à haut risque, et 500/100 000 pour ceux à haut risque⁽¹⁻⁵⁾. Dans ce groupe d'âge, les taux d'hospitalisation étaient plus élevés chez les enfants de ≤ 1 an, tant chez ceux qui étaient exposés à un risque élevé de complications liées à la grippe que chez ceux qui ne l'étaient pas. Ces taux sont similaires à ceux qui avaient été rapportés antérieurement chez les adultes de ≥ 65 ans.

Les études ne visaient pas à démontrer si l'infection grippale était une cause ou un cofacteur ayant hâté l'hospitalisation de ces enfants. Les variables confusionnelles potentielles comprennent la circulation simultanée d'autres pathogènes respiratoires, dont le virus respiratoire syncytial, durant la saison de la grippe.

On vient récemment de publier le rapport d'un essai randomisé, d'envergure restreinte, sur la vaccination antigrippale, qui a été mené aux États-Unis en 1996-1997 chez des enfants en garde de jour âgés de 24 à 60 mois⁽⁶⁾. Les enfants qui n'avaient pas déjà été immunisés ont reçu deux doses de vaccin. L'efficacité du vaccin pour ce qui était de prévenir l'infection par les virus A et B de la grippe sérologiquement confirmée variait de 31 % à 45 %. Chez les enfants vaccinés, on n'a observé aucune réduction des affections respiratoires ou des affections respiratoires fébriles. Selon l'hypothèse des auteurs, la faible

been attributable to reduced efficacy of the 1996-1997 vaccine. Febrile respiratory illness was significantly diminished among influenza-unvaccinated household contacts of influenza-vaccinated day care children, compared to the household contacts of control children⁽⁷⁾. The authors suggest that influenza vaccine may reduce transmission of virus from infected vaccinated children to susceptible contacts.

Studies are ongoing regarding the benefits, risks, costs and programmatic issues associated with the routine immunization of healthy young children, as well as adults⁽⁵⁾. [See “**Immunization of healthy persons**”].

Update on National Coverage Rates for Influenza Vaccination

In 1993 a national consensus conference on influenza set a target rate of 70% for influenza immunization coverage for persons ≥ 65 years of age, as well as persons with medical conditions who are at high-risk for influenza related complications⁽⁸⁾. In January 2001 Health Canada commissioned a random-digit dialling telephone survey in order to evaluate progress toward this national target. The survey interviewed 3,501 non-institutionalized Canadian residents ≥ 18 years of age, from all provinces and territories. The recently published results⁽⁹⁾ indicate that among those interviewed who were ≥ 65 years of age, 69% received influenza vaccination during the 2000-2001 influenza season. However, only 38% of those 18 to 64 years of age who have high-risk medical conditions^(9,10), and 55% of health care workers who have close contact with patients, were immunized during this season. Intensified efforts are required to improve influenza immunization coverage rates in these high-risk groups.

Recommendations for the prevention and control of influenza during the 2001-2002 influenza season follow.

Recommended recipients

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

To reduce the morbidity and mortality associated with influenza and the impact of illness in our communities, immunization programs should focus on those at high-risk for influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high-risk for complications, and those who provide essential community services. However, significant morbidity and societal costs are also associated with seasonal inter-pandemic influenza illness and its complications occurring in healthy children and adults. **For this reason, healthy adults and their children who wish to protect themselves from influenza should be encouraged to receive the vaccine** [see “**Immunization of healthy persons**”].

People at high risk for influenza-related complications

- **Adults and children with chronic cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis and asthma) severe enough to require regular medical follow-up or hospital care.** Chronic cardiac and pulmonary disorders

efficacité du vaccin constatée lors de cette étude peut être attribuable à l'efficacité réduite du vaccin de 1996-1997. Les affections respiratoires fébriles ont diminué de façon significative chez les contacts familiaux non vaccinés contre la grippe des enfants vaccinés fréquentant une garderie, comparativement aux contacts familiaux des enfants témoins⁽⁷⁾. D'après les auteurs, le vaccin antigrippal peut réduire la transmission du virus des enfants vaccinés infectés aux contacts sensibles.

Des études sont actuellement menées en ce qui concerne les avantages, les risques et les coûts associés à la vaccination systématique des jeunes enfants et des adultes en bonne santé, ainsi que les questions liées aux programmes⁽⁵⁾. (Voir la section «**Immunsation des personnes en bonne santé**»).

Le point sur les taux nationaux de couverture vaccinale antigrippale

En 1993, une conférence de concertation nationale sur la grippe a fixé à 70 % le taux de couverture vaccinale antigrippale visé pour les personnes de ≥ 65 ans ainsi que pour les personnes qui, en raison de leur état de santé, sont exposées à un risque élevé de complications liées à la grippe⁽⁸⁾. En janvier 2001, Santé Canada a demandé la réalisation d'une enquête téléphonique à composition aléatoire destinée à évaluer les progrès réalisés à cet effet. Dans le cadre de cette enquête, on a interviewé 3 501 résidents canadiens de ≥ 18 ans ne vivant pas dans des établissements, de toutes les provinces et des territoires. Les résultats récemment publiés⁽⁹⁾ révèlent que, parmi les personnes interviewées de ≥ 65 ans, 69 % avaient reçu le vaccin antigrippal au cours de la saison 2000-2001. Toutefois, seulement 38 % des personnes de 18 à 64 ans qui sont à haut risque en raison de problèmes de santé^(9,10) et 55 % des travailleurs de la santé qui sont en contact étroit avec des patients ont été immunisés durant cette saison. Il faudra des efforts redoublés pour améliorer la couverture vaccinale antigrippale chez ces groupes à risque élevé.

Le lecteur trouvera ci-dessous les recommandations pour la prévention et la lutte contre la grippe pendant la saison 2001-2002.

Groupes pour qui le vaccin est recommandé

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

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

Personnes à haut risque de complications liées à la grippe

- **Adultes et enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la dysplasie bronchopulmonaire, la fibrose kystique du pancréas et l'asthme) suffisamment sévères pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers.** Les maladies cardiaques et

are by far the most important risk factors for influenza-related death.

- **People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.** Such residents often have one or more of the medical conditions outlined in the first group. In addition, their institutional environment may promote spread of the disease. Studies have shown that the use of vaccine in this setting will decrease the occurrence of illness, hospital admission, pneumonia, and death.
- **People ≥ 65 years of age.** The risk of severe illness and death related to influenza is moderately increased in healthy people in this age group, but is not as great as in people with chronic underlying disease. Vaccination is effective in preventing hospital admission and death, and results in direct health care cost savings.
- **Adults and children with chronic conditions, such as diabetes mellitus and other metabolic diseases, cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy), renal disease, anemia, and hemoglobinopathy.** Influenza vaccine is effective in reducing hospital admissions in adults with diabetes. The efficacy of the vaccine among children with chronic metabolic and renal diseases is uncertain, but this uncertainty should not preclude consideration of the vaccine. Immunosuppressed patients are at increased risk for influenza infection, morbidity and mortality. Although some immunosuppressed individuals may have a sub-optimal 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⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Influenza may result in significant morbidity and mortality among HIV-infected individuals⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Some studies have demonstrated enhanced HIV replication in HIV-infected persons who develop an immune response to the vaccine and are not receiving suppressive anti-retroviral therapy, while other studies have not shown this effect⁽²⁰⁻²³⁾. A decrease in CD4+ T-lymphocyte cell count, or progression of HIV disease, have not been demonstrated in HIV-infected individuals after influenza vaccination^(24,25). Influenza vaccination was shown to be effective in preventing symptomatic laboratory-confirmed influenza infection in HIV-infected individuals with a mean CD4+ T-lymphocyte cell count of 400 cells/mm³⁽¹⁵⁾. However influenza vaccine may not induce protective antibody titres in those with low CD4+ T-lymphocyte cell counts, and there is evidence that a second dose of vaccine does not improve their immune response^(21,25,26). Influenza vaccination guidelines for HIV-infected individuals which takes into account CD4+ T-lymphocyte cell counts and anti-retroviral therapy, have been proposed by some investigators⁽²⁷⁾, pending further studies in this population.
- **Children and adolescents (6 months to 18 years of age) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid.** This therapy might increase the risk of Reye's syndrome after influenza.
- **People at high risk of influenza complications embarking on travel to destinations where influenza is likely to be circulating.** Immunization with the most current available vaccine should be considered for all individuals who wish to avoid influenza while travelling to areas where influenza is likely

pulmonaires chroniques sont, et de loin, les facteurs de risque les plus importants de mortalité attribuable à la grippe.

- **Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins prolongés, quel que soit leur âge.** Ces sujets présentent généralement au moins un des problèmes de santé énumérés pour le groupe précédent. En outre, la vie en établissement peut être propice à la propagation de la maladie. Des études ont montré que l'utilisation du vaccin dans un tel milieu entraîne une baisse du nombre de cas de grippe, des taux d'hospitalisation, de pneumonie et de mortalité.
- **Personnes de ≥ 65 ans.** Le risque de maladie grave et de décès liés à la grippe est modérément accru chez les personnes bien portantes de cet âge, mais il n'est pas aussi marqué que chez les sujets présentant une maladie chronique sous-jacente. La vaccination est un moyen efficace de prévenir l'hospitalisation et le décès et entraîne des économies directes dans les dépenses de santé.
- **Adultes et enfants souffrant d'affections chroniques, telles que diabète sucré et autres maladies métaboliques, cancer, déficit immunitaire, immunodépression (attribuable à une maladie sous-jacente et/ou à un traitement), néphropathie, anémie ou hémoglobinopathie.** Le vaccin antigrippal permet de réduire efficacement l'hospitalisation des adultes souffrant de diabète. Son efficacité chez les enfants souffrant de maladies métaboliques et rénales est incertaine, mais cela ne devrait pas empêcher d'envisager l'administration du vaccin. Les patients immunodéprimés risquent davantage d'être infectés par le virus grippal, de tomber malades et d'en mourir. Bien que certains d'entre eux puissent avoir une réponse immunitaire sous-optimale, la vaccination est sans danger et peut induire des titres d'anticorps protecteurs chez une proportion importante d'adultes et d'enfants, notamment chez les greffés, les personnes atteintes de maladies prolifératives des systèmes hématopoïétique et lymphatique, et celles qui sont infectées par le VIH⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Parmi ces dernières, la grippe peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Certaines études ont mis en lumière une augmentation de la réplication du VIH chez les personnes infectées par le VIH qui développent une réponse immunitaire au vaccin sans recevoir de traitement antirétroviral suppressif, alors que d'autres études n'ont pas montré un tel effet⁽²⁰⁻²³⁾. Les études n'ont pas révélé de diminution du nombre de lymphocytes T CD4+ ni de progression de la maladie chez les personnes infectées par le VIH après qu'elles ont été vaccinées contre la grippe^(24,25). La vaccination antigrippale s'est révélée efficace pour la prévention de l'infection grippale symptomatique, confirmée en laboratoire, chez les personnes infectées par le VIH dont la numération moyenne des lymphocytes T CD4+ était de 400 lymphocytes/mm³⁽¹⁵⁾. Toutefois, il arrive que le vaccin antigrippal ne provoque pas la production de titres d'anticorps protecteurs chez les sujets ayant un faible nombre de lymphocytes T CD4+, pas plus qu'une seconde dose de vaccin n'améliore leur réponse immunitaire, selon les données obtenues^(21,25,26). Certains chercheurs ont proposé qu'on élabore des lignes directrices sur la vaccination antigrippale des personnes infectées par le VIH, qui tiendraient compte de la numération des lymphocytes T CD4+ et du traitement antirétroviral, en attendant que l'on ait mieux étudié cette population.
- **Enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) souffrant d'affections pour lesquelles un traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique est prescrit.** Ce traitement peut accentuer le risque de syndrome de Reye à la suite d'une grippe.
- **Personnes à risque élevé de complications grippales qui doivent se rendre dans des pays où le virus de la grippe est probablement en circulation.** Ces personnes devraient recevoir le vaccin le plus récent. Il convient peut-être de vacciner toutes les personnes qui désirent éviter de contracter la grippe pendant leur séjour dans ces pays. Sous les

to be circulating. In the tropics, influenza can occur throughout the year. In the Southern hemisphere, peak activity occurs from April through September. In the Northern hemisphere, peak activity occurs from November through March. Travel may expose individuals to infectious persons from other regions of the world, and to situations which facilitate the transmission of influenza⁽²⁸⁾. The effectiveness of the influenza immunization for travellers may vary depending on differences between influenza strains encountered abroad and those included in the current vaccine. There is insufficient evidence at this time to advise in favour or against routine re-immunization of travellers who were immunized in the fall, and who are subsequently travelling to regions where influenza may be circulating in the late spring and summer months.

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

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

- **Health-care workers (HCWs) and other personnel who have significant contact with people in the high-risk groups previously described [see “Strategies for Reducing the Impact of Influenza”].** The following groups should be vaccinated⁽²⁸⁻³¹⁾: HCWs in long term care facilities, hospitals, and outpatient settings; employees of long-term care facilities who have patient contact; and those who provide services within relatively closed settings to persons at high risk (e.g., providers of home-care services, crew on ships that cater to those at high risk).
- **Household contacts (including children) of people at high risk who either cannot be vaccinated or may respond inadequately to vaccination.** Because low antibody responses to influenza vaccine may occur in some people at high risk (e.g., the elderly, people with immunodeficiency), annual vaccination of their household contacts may reduce the risk of influenza exposure.

People who provide essential community services

Vaccination may be considered for these individuals in order to minimize the disruption of routine activities in epidemics. Employers and their employees should consider yearly influenza immunization for healthy working adults as this has been shown to decrease work absenteeism from respiratory and other illnesses⁽³²⁻³⁵⁾.

Further comments regarding recommended recipients

- **Immunization of healthy persons. Any individual who wishes to protect him/herself from influenza should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups.** Influenza immunization of healthy adults and children may be cost-effective, under selected circumstances^(32-34,36). Assessment of the potential benefits of influenza immunization in healthy adults and children depends on numerous factors, including seasonal viral virulence and attack rates, the match between vaccine and circulating viral strains, protective immunity in previously infected individuals, vaccine side-effects, and the costs of vaccination and of influenza-associated morbidity^(5,36-44).

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⁽²⁸⁾. L'efficacité du vaccin administré aux voyageurs peut varier selon que les souches grippales circulant dans le pays visité diffèrent de celles incluses dans le vaccin reçu. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander ou déconseiller la re-vaccination systématique des voyageurs qui ont été immunisés à l'automne et qui se rendent par la suite dans des régions où le virus grippal pourrait circuler à la fin du printemps et pendant les mois d'été.

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

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

- **Travailleurs de la santé et autres employés ayant des contacts soutenus avec des sujets à risque élevé appartenant aux groupes susmentionnés (voir «Stratégies visant à atténuer les effets de la grippe» ci-dessous).** Les membres des groupes suivants devraient être vaccinés^(28,31) : travailleurs de la santé des établissements de soins prolongés, des hôpitaux et des services de consultations externes, employés des établissements de soins prolongés ayant des contacts avec les patients et employés qui assurent des services à des personnes à risque élevé dans un milieu relativement fermé (p. ex., dispensateurs de services à domicile, membres d'équipage de navires).
- **Personnes (y compris les enfants) vivant sous le même toit que les sujets à risque élevé qui ne peuvent pas être vaccinés ou qui peuvent ne pas bien répondre à la vaccination.** Comme la formation d'anticorps en réponse au vaccin antigrippal peut être insuffisante chez certaines personnes à risque élevé (p. ex., les personnes âgées, les sujets présentant un déficit immunitaire), la vaccination annuelle peut réduire le risque d'exposition à la grippe.

Personnes assurant des services communautaires essentiels

On peut envisager des programmes de vaccination s'adressant à ces personnes afin de perturber le moins possible les activités courantes pendant une épidémie. Les employeurs et leurs employés devraient songer à se faire vacciner, car il a été établi que la vaccination annuelle contre la grippe des travailleurs adultes en bonne santé contribuait à réduire l'absentéisme associé à des maladies respiratoires et à d'autres troubles⁽³²⁻³⁵⁾.

Autres commentaires concernant les groupes pour qui le vaccin est recommandé

- **Immunisation des sujets en bonne santé. Il faudrait encourager toute personne qui désire se protéger contre la grippe à se faire vacciner, même si elle ne figure pas parmi l'un des groupes prioritaires mentionnés ci-dessus.** L'immunisation contre la grippe des adultes et des enfants en bonne santé pourrait être rentable dans certaines circonstances^(32-34,36). Pour évaluer les éventuels avantages de l'immunisation antigrippale des adultes et des enfants en bonne santé, il faut tenir compte de nombreux facteurs, dont la virulence du virus et les taux d'attaque saisonniers, l'adéquation entre le vaccin et les souches en circulation, l'immunité protectrice chez les sujets déjà infectés, les effets secondaires du vaccin et le coût de la vaccination et de la morbidité associée à la grippe^(5,36-44). Chez les enfants, les effets des

Among children, the effects of co-circulating viruses such as respiratory syncytial virus must be separated from those of influenza. Policy decisions regarding public funding of influenza vaccine for healthy adults and children depends on modelling of these factors within populations, as well as assessing health priorities, resources and pragmatic programmatic issues^(5,37,41,42).

In the U.S. the American Academy of Family Physicians (AAFP) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) have recommended lowering the age of universal influenza vaccination of adults to 50 years of age^(5,43). The primary rationale is that many persons 50 to 64 years of age have high-risk conditions such as diabetes mellitus, or heart disease, yet the influenza immunization rate among U.S. adults in this age group who have high-risk chronic medical conditions is low⁽⁵⁾. The low immunization rate is caused by persons being unaware they have a high-risk condition, lack of health care access, or failure of HCWs to deliver immunization. Age-based influenza guidelines may be more successful in reaching individuals with medical conditions that put them at higher risk of influenza complications, compared to previous guidelines based on recognition of the specific high-risk conditions. The cost-benefit ratio of this change in U.S. guidelines has not been fully assessed.

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

- **Influenza vaccine in pregnancy.** Influenza vaccine is considered safe for pregnant women at all stages of pregnancy, and for breastfeeding mothers. **Vaccination is recommended for pregnant and breastfeeding women who are characterized by any of the conditions listed under “Recommended Recipients”.** The routine immunization of otherwise healthy women in the second or third trimester of pregnancy is recommended by the ACIP on the basis of case reports, observational studies and a retrospective case-control study of a selected Tennessee population^(5,44-49). The generalizability of the results of these studies to Canadian and European populations is unknown. The degree of morbidity due to influenza in Canadian women who are pregnant has not been established, and the preventable fraction of morbidity that could potentially be achieved through the use of the influenza vaccine in this population is unknown. NACI concludes that there is insufficient evidence at this time to recommend the routine immunization of otherwise healthy Canadian women who are pregnant during influenza season.

Administration of Influenza Vaccine

Dosage schedule

The recommended dosage schedule and type of influenza vaccine are presented in Table 1. Split-virus vaccines are available in Canada. Previously unvaccinated children < 9 years of age require two doses of the split-virus influenza vaccine, with an interval of 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.

virus qui circulent en même temps, comme le virus respiratoire syncytial, doivent être distingués de ceux de la grippe. Les décisions stratégiques concernant le financement public de la vaccination antigrippale des adultes et des enfants en bonne santé dépendent de la modélisation de ces facteurs au sein des populations, de même que de l'évaluation des priorités en matière de santé, des ressources et des enjeux concrets des programmes^(5,37,41,42).

Aux États-Unis, l'American Academy of Family Physicians (AAFP) et l'American Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ont recommandé d'abaisser à 50 ans l'âge de la vaccination antigrippale universelle des adultes^(5,43). Leur principale justification tient à ce que de nombreuses personnes de 50 à 64 ans souffrent d'affections à haut risque, comme le diabète ou une cardiopathie, et que le taux d'immunisation antigrippale chez les adultes américains ayant des problèmes de santé chroniques à haut risque dans ce groupe d'âge est faible⁽⁵⁾. 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. Des lignes directrices fondées sur l'âge arriveraient peut-être mieux à joindre les personnes qui sont davantage exposées aux complications liées à la grippe à cause de leur état de santé que les lignes directrices antérieures, qui se fondaient sur la reconnaissance de problèmes particuliers présentant un risque élevé. Le rapport coûts-avantages de cette modification apportée aux lignes directrices des É.-U. n'a pas encore été pleinement évalué.

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

- **Vaccination antigrippale durant la grossesse.** Le vaccin antigrippal est considéré comme sans danger pendant la grossesse et l'allaitement. **Il est recommandé de vacciner les femmes enceintes et allaitantes appartenant à l'un ou l'autre des groupes à risque élevé figurant dans les «Groupes pour qui le vaccin est recommandé».** L'American Advisory Committee on Immunization Practices recommande, sur la foi de rapports de cas, d'études d'observation et d'une étude rétrospective cas-témoins d'une population choisie du Tennessee, que les femmes en bonne santé fassent l'objet d'une immunisation systématique au deuxième et au troisième trimestre de leur grossesse^(5,44-49). On ne sait pas, cependant, si les résultats de ces études peuvent s'appliquer aux populations canadiennes et européennes. Le degré de morbidité due à la grippe chez les femmes canadiennes qui sont enceintes n'a pas été établi, et la fraction de la morbidité qui pourrait être prévenue grâce à l'usage du vaccin antigrippal dans cette population n'est pas connue. C'est pourquoi le CCNI conclut que, pour l'instant, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander l'immunisation systématique des Canadiennes qui sont enceintes pendant la saison grippale.

Administration du vaccin antigrippal

Posologie

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

Table 1. Recommended influenza-vaccine dosage, by age, for 2001-2002 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

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

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

Interim Report on Adverse Events observed during the 2000-2001 Influenza Vaccination Season

Overview

Between 1 September, 2000 and 21 March, 2001, Health Canada received a total of 2,450 reports of influenza vaccine-associated adverse events, of which 1,735 (71%) described ocular or respiratory symptoms. Of these reports, 960 (39%) were classified as meeting a newly-created case definition for what was described as "oculo-respiratory syndrome (ORS)". ORS was defined as the presence of red eyes, respiratory symptoms (cough, sore throat, difficulty breathing, wheezing, and chest tightness), facial edema, or a combination of these symptoms developing within 2 to 24 hours of influenza immunization and resolving within 48 hours⁽⁵⁰⁾. Most of the adverse events were reported following a call for enhanced surveillance of adverse events following influenza vaccination, issued in mid-October 2000.

Seventy-five percent of reported cases occurred in adults between 30 and 59 years of age and 76% were females. There were nine cases reported in children < 9 years of age. The syndrome is generally mild and self-limiting, although 24% consulted a health care provider and 11 cases (1%) required hospitalization. Approximately 75% of adverse events consisting of oculo-respiratory symptoms resolved spontaneously within 48 hours. There were no deaths reported in association with ORS.

Of 960 cases, information on the type of vaccine used was available in 937 cases; however, in 23 cases the type of vaccine used was not known. Nine hundred and twenty-five (96%) cases of ORS occurred following receipt of Fluviral S/F[®] produced by BioChem Pharma. All but one of the distributed lots of Fluviral S/F[®] have been implicated, however the lot that was not implicated was distributed in very small quantities. Twelve cases occurred following receipt of Fluzone[®] or Vaxigrip[®], both produced by Aventis Pasteur Limited. Close to 12.2 million doses of influenza vaccine were distributed in Canada during the 2000-2001 season: 8.4 million doses of Aventis Pasteur products and 3.8 million of BioChem Pharma product.

Although the number of these reported adverse events is higher than in the past, conjunctivitis or respiratory symptoms following influenza immunization have been previously reported in Can-

Tableau 1. Posologie du vaccin antigrippal recommandée, selon l'âge, pour la saison 2001-2002

Âge	Type de vaccin	Dose (mL)	N ^{bre} de doses
6 à 35 mois	Vaccin sous-unitaire	0,25	1 ou 2*
3 - 8 years	Vaccin sous-unitaire	0,50	1 ou 2*
≥ 9 years	Vaccin sous-unitaire	0,50	1

* Les critères sont indiqués dans le texte.

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

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

Rapport provisoire sur les effets secondaires observés au cours de la saison de vaccination antigrippale 2000-2001

Aperçu

Entre le 1^{er} septembre 2000 et le 21 mars 2001, Santé Canada a reçu au total 2 450 déclarations d'effets secondaires associés au vaccin antigrippal, dont 1 735 (71 %) comportaient des symptômes oculaires ou respiratoires. Parmi ces déclarations, 960 (39 %) correspondaient à une nouvelle définition de cas pour ce que l'on appelle le « syndrome oculo-respiratoire (SOR) ». Par SOR, on entend la présence d'une conjonctivite, de symptômes respiratoires (toux, mal de gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante et oppression thoracique), d'oedème facial ou d'une combinaison de ces symptômes apparaissant au cours des 2 à 24 heures qui suivent l'immunisation et disparaissant en moins de 48 heures⁽⁵⁰⁾. La plupart des effets secondaires ont été déclarés à la suite d'une recommandation visant à intensifier la surveillance des effets secondaires de la vaccination antigrippale, diffusée vers la mi-octobre 2000.

Soixante-quinze pour cent des cas déclarés concernaient des adultes de 30 à 59 ans, dont 76 % étaient des femmes. Neuf cas d'enfants de < 9 ans ont été déclarés. Le syndrome est généralement bénin et évolue spontanément vers la guérison, bien que 24 % des cas aient consulté un dispensateur de soins de santé et que 11 cas (1 %) aient nécessité une hospitalisation. Environ 75 % des effets secondaires consistant en des symptômes oculo-respiratoires avaient disparu au bout de 48 heures. Aucun décès lié au SOR n'a été déclaré.

Parmi les 960 déclarations, 937 contenaient des renseignements sur le type de vaccin utilisé; dans les 23 autres cas, le type de vaccin était inconnu. Neuf cent vingt-cinq (96 %) cas de SOR sont survenus après l'administration du vaccin Fluviral S/F[®] produit par BioChem Pharma. Tous les lots distribués de Fluviral S/F[®] ont été mis en cause, sauf un lot qui avait été distribué en très petites quantités. Douze cas sont survenus après l'administration de Fluzone[®] ou de Vaxigrip[®], deux vaccins fabriqués par Aventis Pasteur Limited. Près de 12,2 millions de doses de vaccin contre la grippe ont été distribuées au Canada au cours de la saison 2000-2001 : 8,4 millions de doses des produits d'Aventis Pasteur et 3,8 millions de doses du produit de Biochem Pharma.

Bien que le nombre d'effets secondaires déclarés soit supérieur à ceux des années antérieures, des conjonctivites ou des symptômes respiratoires ont déjà été déclarés dans le passé à la suite d'une immunisation antigrippale

ada, in the U.S. and in Europe (Dr. David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001)(Dr. Robert Pless, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia: personal communication, 2001). Upon review, some of these cases fit the current definition of ORS (Dr. David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001), although vaccine-associated oculo-respiratory symptoms were not recognized as a syndrome in the past. The 2000-2001 influenza season in Canada was characterized by enhanced promotion of vaccination, particularly in Ontario. Intensified surveillance for adverse events was initiated when ORS was recognized, and appropriate steps were taken to inform patients and the public. These factors must be considered when comparing the number of adverse events reported in past influenza seasons.

During the 2000-2001 influenza season a similar increase in the number of reported oculo-respiratory vaccine-associated adverse events was not observed in the U.S.(Dr. Robert Pless, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia: personal communication, 2001).

Epidemiologic Studies

In British Columbia (B.C.) several epidemiologic studies were conducted during the 2000-2001 influenza season to determine the risk of developing oculo-respiratory symptoms after receipt of Fluviral S/F[®] (Dr. David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001)(Dr. Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001). Two retrospective cohort studies were conducted among 181 and 411 individuals respectively, comparing the incidence of symptoms in vaccinees and non-vaccinees, and one study compared the incidence of symptoms among 305 vaccinees following influenza immunization this season as compared to previous influenza immunization seasons. From 1% to 12% of recipients of Fluviral S/F[®] developed ORS (red eyes, respiratory symptoms, facial edema, or a combination of these) within 24 hours of receipt of influenza vaccine and lasting < 48 hours, compared to 0% to 8% of non-vaccinees. Vaccinees were significantly more likely to develop ocular symptoms this year as compared to previous years (Dr. Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001).

A retrospective cohort study was also conducted in British Columbia among influenza vaccinated diabetic children and their siblings (Dr. David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001). Among the 656 children who received Fluviral S/F[®], ORS symptoms were reported in 12%; the rate did not differ between those with, or without, diabetes. First-time vaccinees were 2.8 times more likely to experience ORS. Symptoms of muscle and joint pain were strongly associated with ORS.

Two retrospective cohort surveys of vaccinated subjects in Quebec suggested that 3% of Fluviral S/F[®] recipients developed red eyes or respiratory symptoms within 24 hours of immunization. Female sex and being between 40 and 59 years of age were considered significant risk factors for developing the syndrome⁽⁵¹⁾.

au Canada, aux États-Unis et en Europe (D' David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001)(D' Robert Pless, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Géorgie : communication personnelle, 2001). Après examen, certains de ces cas correspondent à la définition actuelle du SOR (D' David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001), même si les symptômes oculo-respiratoires associés au vaccin n'étaient pas reconnus en tant que syndrome dans le passé. La saison grippale 2000-2001 au Canada s'est caractérisée par une promotion plus active de la vaccination, surtout en Ontario. La surveillance des effets secondaires a commencé à s'intensifier lorsque le SOR a été reconnu, et des mesures appropriées ont été prises pour informer les patients et le public. Il importe de prendre ces facteurs en considération lorsqu'on compare les nombres d'effets secondaires déclarés au cours des saisons grippales antérieures.

Aux États-Unis, au cours de la saison grippale 2000-2001, on n'a pas observé d'augmentation similaire du nombre d'effets secondaires oculo-respiratoires associés au vaccin (D' Robert Pless, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Géorgie : communication personnelle, 2001).

Études épidémiologiques

En Colombie-Britannique (C.-B.), plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées au cours de la saison grippale 2000-2001 en vue de déterminer le risque que des symptômes oculo-respiratoires apparaissent chez un patient après l'administration de Fluviral S/F[®](D' David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001)(D^{re} Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001). Deux études de cohorte rétrospectives ont été menées dans le but de comparer l'incidence des symptômes chez les vaccinés et les non-vaccinés; l'une portait sur 181 sujets et l'autre sur 411 sujets. L'une des études a comparé l'incidence des symptômes chez 305 personnes vaccinées contre la grippe au cours de cette saison à celle observée au cours des saisons d'immunisation antérieures. Entre 1 % et 12 % des personnes qui ont reçu du Fluviral S/F[®] ont développé un SOR (conjonctivite, symptômes respiratoires, oedème facial ou combinaison de ces symptômes) dans les 24 heures qui ont suivi l'administration du vaccin; le syndrome a duré < 48 heures; chez les non-vaccinés, ces chiffres variaient entre 0 % et 8 %. Les vaccinés étaient plus nombreux à développer des symptômes oculaires cette année qu'au cours des années antérieures (D^{re} Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001).

Une étude de cohorte rétrospective a également été menée en Colombie-Britannique chez des enfants diabétiques vaccinés contre la grippe et leurs frères et soeurs (D' David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001). Parmi les 656 enfants ayant reçu du Fluviral S/F[®], des symptômes associés au SOR ont été déclarés chez 12 % d'entre eux. Le taux était le même pour les enfants diabétiques que pour les autres. Les enfants ayant été vaccinés pour la première fois étaient 2,8 fois plus nombreux à présenter le SOR. On a observé une forte association entre les symptômes des douleurs musculaires et articulaires et le SOR.

Dans deux études de cohorte rétrospectives menées chez des sujets vaccinés au Québec, 3 % des sujets ayant reçu du Fluviral S/F[®] ont développé des conjonctivites ou des symptômes respiratoires dans les 24 heures qui ont suivi l'immunisation. Le fait d'être une femme et le fait d'avoir entre 40 et 59 ans sont considérés comme d'importants facteurs de risque pour le syndrome⁽⁵¹⁾.

Product-related investigations

Product-related investigations performed in response to reports of ORS included a comparison of ingredients, inactivation tests, reverse phase and size-exclusion high pressure liquid chromatography, polyacrylamide gel electrophoresis, and transmission electron microscopy. All three vaccines used the same influenza strains and seed stocks. The vaccines were completely inactivated. All products contained thimerosal. BioChem Pharma (Fluviral S/F®) used deoxycholate (DOC) to split the virus, whereas Aventis Pasteur used Triton X-100.

Electron microscopy revealed a higher proportion of unsplit (whole) virus and a higher proportion of aggregated virus particles in Fluviral S/F® as compared to the Aventis vaccines (Dr. Laszlo Palkonyay, Bureau of Biologics and Radiopharmaceuticals, Health Canada, Ottawa, Ontario: personal communication, 2001). The ORS syndrome was not previously reported in association with whole virus vaccines, which were in use in Canada until 1997.

Clinical studies

In the first phase of a clinical study, skin testing is being conducted in 160 volunteers: 40 who were immunized with Fluviral S/F® and who reacted, 40 who were immunized with Fluviral S/F® but were not affected, 40 who were immunized with an Aventis Pasteur product and 40 non-immunized individuals. The skin testing study aims to quantify the hypersensitivity response to the three vaccine products, the monovalent whole products and the monovalent split products. Results will be made available when the study is completed (Dr. Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001).

Another clinical trial is being planned for August 2001, in order to assess the safety of the 2001-02 influenza vaccines prior to licensure (Dr. David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001). Outcomes of primary interest will be the incidence rate of ORS in vaccinees, the relative risk of the syndrome in vaccinees as compared to non-vaccinees, and the risk of reoccurrence of the symptoms in subjects who experienced ORS in 2000-2001.

Pathophysiologic mechanism

The pathophysiologic mechanism that underlies ORS remains unknown. A number of hypotheses have been raised. ORS may occur due to T cell-mediated hypersensitivity to a component in the Fluviral S/F® vaccine (a peptide or other component), perhaps through an accelerated type IV hypersensitivity reaction. Alternatively, ORS may be caused by a non-specific immune response such as interferon release in response to viral components. The preliminary reports from a B.C. pediatric study of an association between ORS and first-time vaccinees, as well as an association with symptoms of muscle and joint pain, support a possible role for interferon in this syndrome (Dr. David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001)(Dr. Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001). Therapeutic interferon use may cause flu-like symptoms (fever, headache, malaise), as well as red eyes, cough, pharyngitis, shortness of breath

Enquêtes liées au produit

Les enquêtes liées au produit effectuées à la suite de déclarations relatives au SOR comprenaient une comparaison des ingrédients, des tests d'inactivation, une chromatographie liquide haute performance en phases inverses (RP-HPLC), une chromatographie d'exclusion sur gel en phases inverses (SE-HPLC), une électrophorèse en gel de polyacrylamide et une microscopie électronique à transmission. Les mêmes souches virales et les mêmes semences de base avaient été utilisées pour les trois vaccins, qui étaient entièrement inactivés. Tous les produits renfermaient du thimérolal. Biochem Pharma (Fluviral S/F®) a utilisé du désoxycholate pour fractionner le virus, alors qu'Aventis Pasteur a utilisé du Triton X-100.

La microscopie électronique a révélé une plus grande proportion de virus non rompu chimiquement (entier) et de particules agrégées de virus dans le Fluviral S/F® que dans les vaccins d'Aventis (D' Laszlo Palkonyay, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques, Santé Canada, Ottawa, Ontario : communication personnelle, 2001). Dans le passé, aucune association entre le SOR et les vaccins contenant un virus entier, qui ont été utilisés au Canada jusqu'en 1997, n'a été signalée.

Études cliniques

Lors de la première phase d'une étude clinique, un test cutané a été réalisé sur 160 volontaires. Parmi eux, 40 ont reçu du Fluviral S/F® et ont réagi, 40 ont reçu du Fluviral S/F® mais n'ont eu aucune réaction, 40 ont été immunisés avec un produit d'Aventis Pasteur et 40 autres n'ont pas été immunisés. Cette étude vise à quantifier la réaction d'hypersensibilité aux trois vaccins, les produits entiers monovalents et les produits sous-unitaires monovalents. Les résultats seront communiqués dès que l'étude sera terminée (D^{re} Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001).

Un autre essai clinique est planifié pour août 2001; il a pour but d'évaluer l'innocuité des vaccins antigrippaux de 2001-2002 avant leur homologation (D' David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001). Parmi les résultats qui présenteront un intérêt particulier, mentionnons le taux d'incidence du SOR chez les vaccinés, le risque relatif de syndrome chez les vaccinés par comparaison aux non-vaccinés ainsi que le risque de réapparition des symptômes chez les sujets qui ont développé le SOR en 2000-2001.

Mécanisme physiopathologique

Le mécanisme physiopathologique qui est à l'origine du SOR demeure inconnu. Plusieurs hypothèses ont été ébauchées. Le SOR peut survenir à cause d'une hypersensibilité médiée par les lymphocytes T à une composante du vaccin Fluviral S/F® (peptide ou autre composante), en raison peut-être d'une réaction accélérée d'hypersensibilité de type IV. Le SOR peut aussi être causé par une réponse immunitaire non spécifique, telle que la libération d'interféron en réaction aux composantes virales. Les rapports préliminaires d'une étude pédiatrique effectuée en C.-B. qui portait sur une association entre le SOR et les primo-vaccinés, et sur une association avec des douleurs musculaires et articulaires, laissent entrevoir que l'interféron pouvait jouer un rôle dans ce syndrome (D' David Scheifele, Vaccine Evaluation Centre, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001)(D^{re} Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001). Quelques heures après l'injection d'interféron à des fins thérapeutiques, on peut observer chez le sujet des symptômes apparentés à la grippe (fièvre, maux de tête, malaises) ainsi

and other symptoms within a few hours of injection (Dr. Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, British Columbia: personal communication, 2001). A Canadian study from 1989-1990, when whole virus influenza vaccines were still licensed, showed a higher rate of malaise, myalgia or arthralgia (or both) in adults receiving whole virus compared to split virus vaccine⁽⁵²⁾. The mechanism of these adverse effects may be related to interferon release.

Conclusions regarding adverse events noted during the 2000-2001 Vaccination Season

1. An increased number of influenza vaccine-associated adverse events, primarily characterized by oculo-respiratory symptoms, were reported in Canada during the 2000-2001 influenza season. A case definition for what was called "oculo-respiratory syndrome (ORS)" was devised, and enhanced surveillance was initiated. The majority of reported cases of ORS were associated with Fluviral S/F[®].
2. The only significant difference detected between Fluviral S/F[®] and the other vaccines distributed in Canada is the splitting agent used and the presence of a higher proportion of unsplit virus and aggregates in Fluviral S/F[®]. It is hypothesized that deoxycholate may not cause adequate splitting of this strain, and the unsplit or aggregated (or both) virus in Fluviral S/F[®] may be etiologically associated with ORS. Possible pathophysiological mechanisms include a hypersensitivity reaction or an interferon-mediated immune response. However there is no conclusive evidence at this time to prove or disprove these hypotheses.
3. ORS is considered to be mild and self-resolving within a few days. The benefits of influenza immunization in recommended recipients greatly outweigh the risks associated with the vaccine.
4. Vaccine manufacturers are presently determining the most efficient splitting agent to use in the production of vaccine for the 2001-2002 season. Evidence of a satisfactory safety profile will be required before vaccine licensure.

Recommendations arising from the 2000-2001 Vaccination Season

1. Influenza immunization program planning for 2001-02 should continue as in previous years.
2. Informed consent for influenza immunization should include information regarding the occurrence of vaccine-associated ORS during the 2000-2001 immunization season, and the steps should be taken to ensure that new vaccine for the 2001-2002 season meets accepted safety profile standards.
3. Plans for enhanced reporting and surveillance of influenza vaccine-associated adverse events should be made.
4. A supplementary NACI statement is planned for later this year with more specific immunization recommendations regarding individuals who developed ORS during the previous influenza season.

qu'une conjonctivite, de la toux, une pharyngite, une difficulté respiratoire et d'autres symptômes (D^{re} Danuta Skowronski, B.C. Centre for Disease Control, Vancouver, Colombie-Britannique : communication personnelle, 2001). Une étude canadienne menée en 1989-1990, lorsque des vaccins antigrippaux à virus entier étaient encore homologués, a révélé un taux de malaises et de myalgies ou d'arthralgies (ou les deux) plus élevé chez les adultes qui avaient reçu le vaccin à virus entier que chez ceux qui avaient reçu le vaccin sous-unitaire⁽⁵²⁾. Le mécanisme de ces effets secondaires peut être lié à la libération d'interféron.

Conclusions concernant les effets secondaires observés au cours de la saison de vaccination 2000-2001

1. Durant la saison grippale 2000-2001, on a déclaré au Canada un plus grand nombre d'effets secondaires associés au vaccin antigrippal, qui se caractérisaient principalement par des symptômes oculo-respiratoires. Une définition de cas a donc été élaborée pour ce qu'on a appelé le «syndrome oculo-respiratoire (SOR)», et la surveillance a été intensifiée. La majorité des cas déclarés de SOR étaient associés au Fluviral S/F[®].
2. La seule différence importante relevée entre le Fluviral S/F[®] et les autres vaccins distribués au Canada est l'agent de fractionnement utilisé et la présence d'une plus grande proportion de virus non rompu chimiquement et d'agrégats dans le Fluviral S/F[®]. On suppose que le désoxycholate ne provoque pas un fractionnement adéquat de cette souche et que la présence de particules virales non rompues chimiquement ou de particules agrégées (ou les deux) dans le Fluviral S/F[®] pourrait être la cause du SOR. Une réaction d'hypersensibilité et une réponse immunitaire médiée par l'interféron sont considérées comme des mécanismes physiopathologiques possibles. Toutefois, pour le moment, il n'existe aucune preuve concluante pour confirmer ou infirmer ces hypothèses.
3. Le SOR est considéré comme un problème médical bénin qui évolue spontanément vers la guérison en quelques jours. Les avantages de l'immunisation antigrippale des groupes chez qui elle est recommandée l'emportent largement sur les risques associés au vaccin.
4. Les fabricants de vaccins sont actuellement à la recherche de l'agent de fractionnement le plus efficace pour la production du vaccin de la saison 2001-2002. Le profil d'innocuité devra s'avérer satisfaisant pour que le vaccin soit homologué.

Recommandations découlant de la saison de vaccination 2000-2001

1. La planification du programme d'immunisation antigrippale pour 2001-2002 devrait se poursuivre comme pour les années passées.
2. Des renseignements sur la survenue du SOR associé au vaccin au cours de la saison 2000-2001 devraient être communiqués au patient désirant se faire vacciner, avant d'obtenir son consentement éclairé. Par ailleurs, des mesures devraient être prises afin de faire en sorte que le nouveau vaccin pour la saison 2001-2002 soit conforme aux normes du profil d'innocuité.
3. Il faudrait élaborer des plans visant à améliorer la déclaration des effets secondaires associés au vaccin antigrippal et à intensifier la surveillance de ces effets.
4. Il est prévu que, plus tard au cours de cette année, le CCND diffusera une déclaration supplémentaire qui renfermera des recommandations plus précises concernant l'immunisation des personnes qui ont développé le SOR au cours de la saison grippale antérieure.

Other adverse reactions described in previous CCDR statements

Influenza vaccination cannot cause influenza because the vaccine does not contain live virus. Soreness at the injection site lasting ≤ 2 days is common, but rarely interferes with normal activities. Fever, malaise, and myalgia may occur within 6 to 12 hours after vaccination and last 1 to 2 days, especially in young adults who have received the whole-virus vaccine and those receiving vaccine for the first time. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of some side effects in adults⁽⁵³⁾. Healthy adults receiving the split-virus vaccine showed no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms compared to those receiving placebo. In children 2 to 12 years of age, fever and local reactions are no more frequent after administration of split-virus vaccine than after placebo injections. In those < 24 months of age, fever occurs more often, but is seldom severe.

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

Rare cases of systemic vasculitis have been reported to occur in individuals within 2 weeks of influenza vaccination⁽⁵⁴⁾. Influenza antigens have not been identified in circulating immune complexes or in vessel walls, and a causal relationship has not been proven.

Guillain-Barré syndrome (GBS) associated with influenza vaccination has been observed in a minority of influenza seasons over the last two decades. Apart from the 1976-1977 swine flu season, the risk of GBS associated with influenza vaccination is small. In a retrospective study of the 1992-1993 and 1993-1994 seasons in four American states⁽⁵⁵⁾, the relative risk of GBS occurring within 6 weeks after influenza vaccination, adjusted for age and sex, was 1.7 (95% confidence intervals 1.0, 2.8; $p = 0.04$), suggesting slightly more than one additional case of GBS per million persons vaccinated against influenza. **In comparison, the morbidity and mortality associated with influenza are much greater.**

In Canada the background incidence of GBS was estimated at just over 20 cases per million population in a study done in Ontario and Quebec⁽⁵⁶⁾. A variety of infectious agents, such as *Campylobacter jejuni*, have been associated with GBS. It is not known whether influenza virus infection itself is associated with GBS. It is also not known whether influenza vaccination is causally associated with increased risk of recurrent GBS in persons with a previous history of GBS. Avoiding subsequent influenza vaccination of persons known to have developed GBS within 6 to 8 weeks of a previous influenza vaccination appears prudent at this time.

Influenza vaccine is not known to predispose to Reye's syndrome.

Please refer to the *Canadian Immunization Guide*⁽¹⁰⁾ for further details about administration of vaccine and management of adverse events.

Contraindications and precautions

Influenza vaccine should not be given to people who had an anaphylactic reaction to a previous dose or with known anaphylactic hypersensitivity to eggs manifested as hives,

Autres effets secondaires décrits dans des déclarations antérieures du CCND

Le vaccin antigrippal ne peut causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. La douleur au point d'injection persiste couramment jusqu'à ≤ 2 jours, mais elle perturbe rarement les activités normales. Fièvre, malaises et myalgies peuvent se manifester dans les 6 à 12 heures suivant la vaccination et durer de 1 à 2 jours, particulièrement chez les jeunes adultes qui ont reçu le vaccin à virus entier et chez ceux qui sont vaccinés pour la première fois. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de certains effets secondaires chez les adultes⁽⁵³⁾. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé ayant reçu le vaccin sous-unitaire par rapport à ceux auxquels on a administré un placebo. Chez les enfants de 2 à 12 ans, la fièvre et les réactions au point d'injection ne sont pas plus fréquentes après l'administration d'un vaccin sous-unitaire qu'à la suite d'une injection de placebo. Chez les enfants de < 24 mois, la fièvre se manifeste plus souvent, mais elle est rarement forte.

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

De rares cas de vascularite systémique ont été signalés chez certains sujets moins de 2 semaines après la vaccination antigrippale⁽⁵⁴⁾. Aucun antigène grippal n'a été identifié ni dans les complexes immuns circulants ni dans la paroi des vaisseaux, et aucune relation causale n'a été établie.

Au cours des deux dernières décennies, on n'a observé une association entre le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et le vaccin contre la grippe qu'au cours d'un petit nombre de saisons. Sauf au cours de la saison de fièvre porcine de 1976-1977, le risque de SGB a été infime. Dans une étude rétrospective portant sur les saisons 1992-1993 et 1993-1994 menée dans quatre États américains⁽⁵⁵⁾, le risque relatif que le SGB survienne dans les 6 semaines suivant la vaccination antigrippale, ajusté pour tenir compte de l'âge et du sexe, s'établissait à 1,7 (intervalle de confiance à 95 % de 1,0, 2,8; $p = 0,04$), ce qui correspond à légèrement plus d'un cas additionnel de SGB par million de personnes vaccinées contre la grippe. **Comparativement à ce risque, la morbidité et la mortalité associées à la grippe sont beaucoup plus importantes.**

Au Canada, l'incidence de base du SGB est estimée à un peu plus de 20 cas par tranche d'un million d'habitants dans une étude réalisée en Ontario et au Québec⁽⁵⁶⁾. Divers agents infectieux, comme *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ne sait pas si l'infection par le virus de la grippe est en soi associée au SGB. On ignore également s'il existe un lien causal entre la vaccination antigrippale et l'augmentation du risque de récurrence du SGB chez des personnes ayant des antécédents de ce syndrome. Il semble cependant avisé d'éviter de donner de nouveau ce vaccin aux personnes qui ont développé le syndrome dans les 6 à 8 semaines suivant une vaccination antérieure.

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

Le lecteur est prié de se reporter au *Guide canadien d'immunisation*⁽¹⁰⁾ pour avoir plus de détails sur l'administration du vaccin et la conduite à tenir en cas d'effets secondaires.

Contre-indications et mises en garde

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux sujets ayant des antécédents de réaction anaphylactique à ce vaccin ou présentant une hypersensibilité immédiate (anaphylaxie) aux oeufs qui se manifeste

swelling of the mouth and throat, difficulty in breathing, hypotension and shock.

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

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

Simultaneous administration of other vaccines

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

The target groups for influenza and pneumococcal vaccination overlap considerably. Health care providers should take the opportunity to vaccinate eligible persons against pneumococcal disease when influenza vaccine is given. Pneumococcal vaccine, however, is usually given only once, whereas influenza vaccine is given annually.

Storage

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

Strategies for Reducing the Impact of Influenza

The effectiveness of influenza vaccine varies depending upon the age and immunocompetence of the vaccine recipient, the degree of similarity between the virus strain included, and the strain of circulating virus during the influenza season. With a good match, influenza vaccination has been shown to prevent laboratory-confirmed influenza illness in approximately 70% to 90% of healthy children and adults. Under these circumstances, studies have also shown influenza vaccination to be approximately 70% effective in preventing hospitalization for pneumonia, and influenza among elderly persons living in the community. Studies among elderly persons residing in nursing homes have shown influenza vaccination to be 50% to 60% effective in preventing hospitalization and pneumonia and ≤ 85% effective in preventing death, even though efficacy in preventing influenza illness may often be in the range of 30% to 40% among the frail elderly.

Vaccination is recognized as the single most effective way of preventing or attenuating influenza for those at high risk of serious illness or death. Influenza vaccine programs should aim to vaccinate at least 90% of eligible recipients. **Nevertheless, only 70% 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^(9,37-60). Studies of HCWs in hospitals and LTCFs have shown vaccination rates of 26% to 61%⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.**

This low rate of utilization is due both to failure of the health care system to offer the vaccine, and to refusal by persons who fear adverse reactions or mistakenly believe that the vaccine is either ineffective or unnecessary. **HCWs and their employers have a**

par de l'urticaire, un oedème de la bouche et de la gorge, une gêne respiratoire, une hypotension ou un état de choc.

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

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

Administration simultanée d'autres vaccins

Le vaccin contre la grippe peut être administré en même temps que d'autres vaccins, à condition d'utiliser des sites et des instruments (aiguille et seringue) d'injection différents.

Les groupes principalement visés par les vaccins antigrippal et antipneumococcique se chevauchent considérablement. Les travailleurs de la santé devraient donc profiter de l'occasion pour vacciner les personnes admissibles contre les infections pneumococciques lors de l'administration du vaccin antigrippal. Le vaccin antipneumococcique n'est toutefois administré normalement qu'une seule fois tandis que le vaccin antigrippal est répété chaque année.

Conservation

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

Stratégies visant à atténuer les effets de la grippe

L'efficacité du vaccin antigrippal varie selon l'âge et l'immunocompétence de l'individu ainsi que selon le degré de similitude entre la souche virale utilisée dans le vaccin et celle qui circule pendant la saison grippale. Lorsque le vaccin est bien assorti, il a été établi qu'il prévient la grippe confirmée en laboratoire chez environ 70 % à 90 % des enfants et des adultes en bonne santé. Les études ont également montré que, dans ces circonstances, la vaccination permet de prévenir environ 70 % des hospitalisations dues à la pneumonie et à la grippe chez les personnes âgées vivant dans la collectivité. Des études réalisées auprès de personnes âgées vivant en maison de santé ont fait ressortir que la vaccination antigrippale permet de prévenir de 50 % à 60 % des hospitalisations et des pneumonies et jusqu'à ≤ 85 % des décès, bien que l'efficacité potentielle soit de l'ordre de 30 % à 40 % chez les personnes âgées de constitution frêle.

Il est reconnu que la vaccination constitue le moyen le plus efficace de prévenir ou d'atténuer la grippe chez les personnes qui pourraient autrement en être très malades ou même en mourir. Les programmes de vaccination antigrippale devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. **Néanmoins, seulement 70 % à 91 % des résidents des établissements de soins prolongés et de 20 % à 40 % des adultes et des enfants souffrant des maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin antigrippal chaque année^(9,37-60). Des études ont révélé que les taux de vaccination se situaient entre 26 % et 61 % chez les travailleurs de la santé des hôpitaux et des établissements de soins prolongés⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.**

Ce faible taux d'utilisation tient, d'une part, à ce que le système de santé n'offre pas le vaccin et, d'autre part, à ce que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont convaincus de son inefficacité ou de son inutilité. **Les**

duty to actively promote, implement and comply with influenza immunization recommendations in order to decrease the risk of infection and complications in the vulnerable populations they care for⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Educational efforts aimed at physicians and the public should address common concerns about vaccine effectiveness and adverse reactions. These include the beliefs of patients at risk, 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 often a very important factor affecting whether a person is immunized or not. Most people at high risk are already under medical care and should be vaccinated during regular fall visits. Strategies to improve coverage include the following:

- Standing-order policies in institutions allowing nurses to administer vaccine, and simultaneous immunization of staff and patients in nursing homes and chronic care facilities. In a recent study of Canadian LTCFs, increased vaccination rates were associated with a single non-physician staff person organizing the program, having program aspects covered by written policies, a policy of obtaining consent on admission that was durable for future years, and automatically administering vaccine to residents whose guardians could not be contacted for consent^(59,60,65).
- vaccinating people at high risk who are being discharged from hospital or visiting the emergency room in the autumn,
- promoting influenza vaccination in clinics which see high-risk groups (e.g., cancer clinics, cardiac clinics, and pulmonary clinics),
- using community newspapers, radio, television, flu-information lines, and collaborating with pharmacists and specialist physicians to distribute positively-framed information about the benefits and risks of immunization,
- issuing computer-generated reminders to physicians, mailing reminder letters to patients, or using other recall methods to identify outpatients at high risk,
- patient-carried reminder cards,
- 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, and
- working with multicultural groups to plan and implement effective programs.

Vaccination of HCWs

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

travailleurs de la santé et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement et de mettre en oeuvre les recommandations relatives à l'immunisation antigrippale afin de réduire le risque d'infection et de complications dans les populations vulnérables dont ils s'occupent; ils doivent également eux-mêmes s'y conformer⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Les programmes d'éducation à l'intention des médecins et du grand public devraient traiter des préoccupations courantes au sujet de l'efficacité du vaccin et des effets secondaires qu'il provoque. Celles-ci englobent la croyance des patients à risque, des travailleurs de la santé et d'autres fournisseurs de services qu'ils ont rarement la grippe, ainsi que la crainte des effets secondaires du vaccin et enfin les doutes quant à son efficacité.

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

- consignes permanentes permettant aux infirmiers et infirmières d'administrer les vaccins dans les établissements, et vaccination simultanée du personnel et des résidents des maisons de santé et des établissements de soins prolongés. Dans une étude récente des établissements de soins prolongés canadiens, des taux accrus de vaccination ont été associés à un programme organisé par un seul employé non médecin, à l'intégration des divers aspects du programme dans des politiques écrites, à l'adoption d'une politique visant à obtenir dès l'admission un consentement valable pour les années ultérieures, et à l'administration automatique du vaccin aux résidents dont on ne peut joindre les tuteurs pour obtenir leur consentement^(59,60,65);
- vaccination à l'automne des personnes à risque élevé quittant l'hôpital ou consultant à l'urgence;
- promotion de la vaccination antigrippale dans les cliniques fréquentées par les groupes à risque élevé (p. ex., cliniques d'oncologie, de cardiologie et de pneumologie);
- recours aux journaux de quartier, à la radio, à la télévision et aux lignes d'information sur la grippe et collaboration avec les pharmaciens et les médecins spécialistes pour la diffusion d'information positive sur les avantages et les risques de l'immunisation;
- envoi de rappels électroniques aux médecins, envoi par la poste de lettres de rappel aux patients ou utilisation d'autres méthodes de relance pour l'identification des consultants externes à risque élevé;
- distribution de cartes de rappel que le patient porte sur lui;
- amélioration de l'accès du personnel des établissements et des personnes âgées vivant dans la collectivité aux séances d'immunisation, notamment mise en oeuvre de programmes itinérants;
- organisation d'activités, telles que des foires et des concours de vaccination entre établissements;
- travail auprès de différents groupes culturels en vue de la planification et de la mise en oeuvre de programmes efficaces.

Vaccination des travailleurs de la santé

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

Transmission of influenza between clinically or subclinically infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality^(5,66). In the absence of contraindications, refusal of HCWs to be immunized implies failure in their duty of care to their patients. Studies have demonstrated that HCWs who are ill with influenza frequently continue to work^(30,66). 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⁽⁶⁷⁾. 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⁽²⁹⁻³¹⁾. 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^(31,34,67-69).

Recommendations for the Prophylactic Use of Amantadine

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

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

During influenza outbreaks, increased prevalence of amantadine resistance has been reported in families and within semi-closed settings including nursing homes. Amantadine resistance is more likely to occur in populations where the drug is used for both prophylaxis and treatment, as opposed to prophylaxis alone⁽⁷⁰⁾. **Failure to adequately isolate institutional patients on amantadine therapy also increases the probability of transmission of any resistant virus that may emerge, which in turn, may result in prolongation of an epidemic or a second epidemic wave⁽⁷⁰⁾.**

Amantadine prophylaxis may be used as follows:

- **For the control of influenza A outbreaks among high-risk residents of institutions.** Consultation with the local medical officer of health is important in order to confirm that the

La transmission de la grippe entre les travailleurs de la santé atteints d'une infection clinique ou infraclinique et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes^(5,66). En l'absence de contre-indications, l'employé qui refuse de se faire vacciner manque à son devoir de soigner ses patients. Des études ont démontré que les travailleurs de la santé atteints de la grippe continuaient souvent à travailler^(30,66). Dans une étude britannique, 59 % des membres du personnel soignant ayant eu une infection grippale sérologiquement confirmée ne pouvaient se rappeler avoir été malade, ce qui donne à penser que nombre d'entre eux ont une infection infraclinique⁽⁶⁷⁾. Ces personnes ont continué à travailler, risquant ainsi de transmettre l'infection à leurs patients. De surcroît, l'absentéisme des travailleurs de la santé atteints de la grippe entraîne des coûts économiques excessifs et, dans certains cas, risque de mettre en péril la prestation des soins à cause de la rareté des employés de relève.

Il a été démontré que la vaccination des travailleurs des établissements de santé réduisait la mortalité totale chez les patients, les syndromes grippaux et les cas de grippe sérologiquement confirmés⁽²⁹⁻³¹⁾. Les programmes de vaccination antigrippale à l'intention des travailleurs de la santé pourraient également se traduire par des économies et une réduction de l'absentéisme, plus ou moins importantes, selon divers facteurs dont l'existence de mesures visant à dissuader les employés de prendre des congés de maladie, la virulence de la souche et l'adéquation entre la souche infectante et le vaccin^(31,34,67-69).

Recommandations quant à l'utilisation de l'amantadine à des fins prophylactiques

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

Au moment de la rédaction de cette déclaration, le seul médicament approuvé au Canada pour la prophylaxie spécifique des infections à virus grippal est le chlorhydrate d'amantadine. Son taux d'efficacité contre la maladie provoquée par les virus grippaux de type A est de l'ordre de 70 % à 90 %, mais il est nul contre les souches de type B. Comme les agents antiviraux pris à titre prophylactique peuvent prévenir la maladie mais non l'infection infraclinique, certaines des personnes ainsi traitées peuvent malgré tout produire des anticorps qui les protégeront lors d'une exposition ultérieure à des virus apparentés sur le plan antigénique. Toutefois, **l'amantadine ne doit pas remplacer le vaccin antigrippal annuel chez les personnes pour qui il est recommandé.**

Durant les éclosions de grippe, on a signalé une prévalence accrue de la résistance à l'amantadine dans les familles et dans les environnements semi-fermés, comme les maisons de santé. La résistance est plus susceptible de survenir dans les populations qui consomment ce médicament à la fois à des fins prophylactiques et à des fins thérapeutiques, par opposition à des fins prophylactiques uniquement⁽⁷⁰⁾. **Si l'on ne prend pas soin de bien isoler les patients des établissements recevant un traitement à l'amantadine, on accroît aussi la probabilité de la transmission de virus résistants capables d'émerger, ce qui en retour peut se traduire par le prolongement d'une épidémie ou une seconde vague épidémique⁽⁷⁰⁾.**

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

- **Comme moyen de circonscrire une épidémie de grippe A dans un établissement où des sujets à risque élevé sont exposés.** Il importe de consulter le médecin hygiéniste afin de confirmer que le virus en

circulating strain is type A. Amantadine should be given to all residents who are not already ill with influenza, whether previously vaccinated or not, and to unvaccinated staff [see “**Precautions**” section]. Prophylaxis should also be considered for HCWs, regardless of vaccination status, during outbreaks caused by influenza A strains that are not well matched by the vaccine. Prophylaxis should be given for a minimum of 2 weeks, or until 1 week after the end of the outbreak.

- **As the sole agent for prophylaxis in people at high risk during an outbreak when vaccine is unavailable, contraindicated, or unlikely to be effective due to a shift in the antigenic composition of the outbreak strain.** In this case, prophylactic amantadine must be taken each day for the duration of influenza A activity in the community.
- **As an adjunct to late vaccination of people at high risk.** Amantadine should be continued for 2 weeks after appropriate vaccination is completed. For those who require two doses of vaccine (e.g., previously unvaccinated children) amantadine should be continued for 2 weeks after the second dose. Amantadine does not interfere with the antibody response to the vaccine.
- **As a supplement to vaccination in people at high risk expected to have an impaired immune response to vaccine.** This includes persons with HIV infection, especially those with advanced HIV disease. No data are available on possible interactions with other drugs used in the management of patients with HIV infection. Such patients should be monitored closely if amantadine is administered.
- **For unvaccinated people who provide care for people at high risk during an outbreak.** It is reasonable to allow these individuals to work with high-risk patients as soon as they start amantadine prophylaxis. Unless there is a contraindication, they should also be immediately vaccinated for influenza. Amantadine prophylaxis should be continued until 2 weeks after the care provider has been vaccinated. These workers must be watchful for the symptoms and signs of influenza, particularly within the first 48 hours after starting amantadine, and should be excluded from the patient care environment if these develop.

Factors including local epidemiology, potential side effects, concern regarding emergence of viral resistance, adherence to medication regimens and cost may be considered in decisions regarding the duration of amantadine prophylaxis^(70,71).

Dosage recommendations for prophylaxis of influenza A infection with amantadine are presented in Table 2; however, the package insert should be read for complete information. Any adjustments for renal function should be made *in addition* to adjustments for age. Particular caution should be paid to dosages in those > 65 years of age, among whom some degree of renal impairment is common. Dosages may be adjusted according to calculated or laboratory-confirmed creatinine clearance. It should be noted that although Table 2 presents the recommended dosage schedule for amantadine prophylaxis, a few studies suggest that a prophylactic dose of 100 mg daily in individuals 10 to 64 years of age, and in children weighing > 20 kg, who have normal renal function, may be as effective as the recommended dose of 200 mg daily⁽⁷²⁾.

circulation est bien de type A. L'amantadine doit alors être administrée à tous les résidents qui ne sont pas déjà malades, qu'ils aient été immunisés ou non, ainsi qu'aux membres du personnel non immunisés (voir la section «**Mises en garde**»). Il faut aussi envisager une prophylaxie pour les travailleurs de la santé, quel que soit leur état vaccinal, durant les éclosions causées par des souches de type A qui ne sont pas bien appariées au vaccin. La durée de la chimioprophylaxie devrait être de 2 semaines au moins ou jusqu'à 1 semaine après la fin de l'éclosion.

- **Comme seul agent prophylactique chez les personnes à risque élevé pendant une épidémie lorsque le vaccin n'est pas disponible, est contre-indiqué ou n'a guère de chances d'être efficace à cause d'une modification de la composition antigénique de la souche responsable de l'épidémie.** L'amantadine donnée en prophylaxie doit alors être prise chaque jour, aussi longtemps que sévit la grippe A dans la collectivité.
- **Comme traitement d'appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.** Une fois la vaccination terminée, l'amantadine doit être prise pendant encore 2 semaines. Les personnes qui doivent recevoir deux doses du vaccin (p. ex., les enfants qui n'ont jamais été vaccinés) doivent continuer de prendre de l'amantadine pendant 2 semaines après la seconde dose. L'amantadine n'inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.
- **Comme supplément à la vaccination chez les sujets à risque élevé susceptibles de présenter une réponse immunitaire insuffisante au vaccin.** Il s'agit notamment des personnes infectées par le VIH, en particulier celles qui souffrent d'une maladie caractéristique des stades avancés de l'infection. On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions possibles avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement des patients atteints de l'infection par le VIH. Ces derniers devraient être surveillés de près si on leur administre de l'amantadine.
- **Comme agent administré aux personnes non vaccinées qui s'occupent de sujets à risque élevé pendant une épidémie.** Il est raisonnable de permettre à ces personnes de travailler avec des patients à risque élevé dès qu'elles entament une prophylaxie à l'amantadine. À moins de contre-indications, ces personnes doivent aussi être immédiatement vaccinées contre la grippe. L'administration d'amantadine à titre prophylactique doit être poursuivie pendant 2 semaines après la vaccination. Ces travailleurs doivent être à l'affût des symptômes et des signes de la grippe, particulièrement durant les 48 heures qui suivent l'administration d'amantadine. Ils doivent cesser de s'occuper des patients si de tels symptômes ou signes apparaissent.

Divers facteurs, comme l'épidémiologie locale, les effets secondaires potentiels, l'apparition potentielle d'une résistance virale, l'observance du traitement et le coût, peuvent être pris en considération au moment de prendre une décision concernant la durée de la prophylaxie à l'amantadine^(70,71).

Le tableau 2 présente la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe de type A par l'amantadine, mais pour en savoir davantage, il convient de consulter la notice qui accompagne le médicament. Tout ajustement visant à tenir compte de la fonction rénale doit être fait *en plus* des ajustements pour l'âge. Il faut porter une attention particulière aux posologies prescrites aux personnes âgées de > 65 ans, chez qui une certaine insuffisance rénale est courante. La posologie peut être ajustée en fonction du taux de clairance de la créatinine calculé ou confirmé en laboratoire. Il est à noter que, malgré les recommandations du tableau 2 relatives à la prophylaxie à l'amantadine, quelques études donnent à penser qu'une posologie prophylactique de 100 mg par jour chez les personnes âgées de 10 à 64 ans et chez les enfants pesant > 20 kg dont la fonction rénale est normale pourrait être aussi efficace que la posologie recommandée de 200 mg par jour⁽⁷²⁾.

While use of this dosing schedule, when properly adhered to, has been effective in controlling institutional influenza A outbreaks, the intermittent dosages may be confusing. A proposed new once-daily dosage regimen for persons > 65 years of age, based on renal function, was recently published in the Canadian Journal of Infectious Diseases⁽⁷³⁾, and is reproduced in Table 3. This dosage regimen has not yet been field tested, but pharmacokinetic modeling suggests that it should be as effective and safe as the standard regimen presented in Table 2. HCWs and influenza program planners will need to assess the advantages and disadvantages of the two different schedules when selecting a regimen for their patients.

Although they have not been licensed for prophylactic use in Canada at the time of writing of this statement, neuraminidase inhibitors have been used under study conditions for this purpose in institutional outbreaks⁽⁷³⁻⁷⁷⁾. During institutional outbreaks of influenza, situations in which neuraminidase inhibitors may be indicated as prophylactic agents under appropriate study (off-licence) conditions, include outbreaks of influenza B, as well as illness among residents who are at risk of serious side effects from amantadine⁽⁷³⁾.

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

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

- ^a Use in children < 1 year of age has not been evaluated adequately.
^b Reduction of dosage to 100 mg/day is recommended for people with a seizure disorder, because they may be at risk for more frequent seizures when the dosage is 200 mg/day.
^c For children who are > 10 years of age but who weigh < 40 kg, a dosage of 5 mg/kg/day is advised regardless of age.
^d The reduced dosage is recommended to minimize the risk of toxic effects, because renal function generally declines with age and because side effects have been reported more frequently in the elderly.

Calculation of estimated creatinine clearance:

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

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

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. Une nouvelle posologie quotidienne proposée pour les personnes de > 65 ans, basée sur la fonction rénale, a récemment été publiée dans le Journal canadien des maladies infectieuses⁽⁷³⁾ et est reproduite au tableau 3. Cette posologie n'a pas encore été mise à l'essai sur le terrain, mais la modélisation pharmacocinétique permet de croire qu'elle devrait être aussi efficace et aussi sûre que la posologie ordinaire indiquée au tableau 2. Les travailleurs de la santé et les planificateurs des programmes de lutte contre la grippe devront évaluer les avantages et les inconvénients des deux schémas posologiques lors du choix d'un régime thérapeutique pour leurs patients.

Bien qu'ils n'aient pas été homologués pour un usage prophylactique au Canada au moment de la rédaction de cette déclaration, les inhibiteurs de la neuraminidase ont fait l'objet d'études à cette fin à l'occasion d'éclosions dans des établissements⁽⁷³⁻⁷⁷⁾. Au cours d'éclosions de grippe dans des établissements, les situations dans lesquelles les inhibiteurs de la neuraminidase pourraient être indiqués comme agents prophylactiques dans des conditions d'étude appropriées (en dehors des conditions d'homologation) comprennent les éclosions de grippe de type B ainsi que la présence de résidents qui sont exposés à des effets secondaires graves liés à l'amantadine⁽⁷³⁾.

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

Âge	Dosage	
Aucune insuffisance rénale connue		
1 à 9 ans ^a	5 mg/kg jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 150 mg par jour	
10 à 64 ans	200 mg/jour en 1 ou 2 prises ^{b,c}	
≥ 65 ans	100 mg/jour ^d	
Insuffisance rénale connue		
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
60-79 mL/min	Alternance de doses quotidiennes de 200 mg et de 100 mg	Alternance de doses quotidiennes de 100 mg et de 50 mg
40-59 mL/min	100 mg 1 fois/jour	100 mg tous les 2 jours
30-39 mL/min	200 mg 2 fois/semaine	100 mg 2 fois/semaine
20-29 mL/min	100 mg 3 fois/semaine	50 mg 3 fois/semaine
10-19 mL/min	Alternance de doses hebdomadaires de 200 mg et de 100 mg	Alternance de doses hebdomadaires de 100 mg et de 50 mg

- ^a L'utilisation chez des enfants < 1 an n'a pas été étudiée de façon satisfaisante.
^b On recommande de réduire la dose à 100 mg/jour pour les sujets souffrant d'un trouble épileptique, parce qu'une dose quotidienne de 200 mg risquerait d'accroître la fréquence des crises.
^c Dans le cas des enfants qui ont > 10 ans mais pèsent < 40 kg, il est recommandé d'administrer 5 mg/kg/jour, indépendamment de l'âge.
^d Cette posologie est recommandée pour réduire au minimum le risque de toxicité, la fonction rénale diminuant généralement avec l'âge et des effets secondaires ayant été signalés plus souvent chez les personnes âgées.

Calcul de la clairance estimée de la créatinine :

$$\text{Homme: ClCr mL/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatine sérique } (\mu\text{mol/L}) \times 0.81}$$

$$\text{Femme: ClCr mL/min} = 0.85 \times \text{ClCr (homme)}$$

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

Creatinine clearance	Initial dose (day 1)	Subsequent doses (starting day 2)
≥ 80 mL/min	100 mg	100 mg/day (10.0 mL)
60–79 mL/min	100 mg	75 mg/day (7.5 mL)
40–59 mL/min	100 mg	50 mg/day (5.0 mL)
20–39 mL/min	100 mg	25 mg/day (2.5 mL)
10–19 mL/min	100 mg	**

* Table reproduced with permission of authors and the Can J Infect Dis 2000; 11(4):187-92. Daily dosing increments set at 2.5 mL to permit the use of medicine cups marked at 2.5 mL.

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

Precautions

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

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

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⁽⁷⁸⁾. It should be noted that the calculated creatinine clearance is reasonably accurate for those with a creatinine clearance > 40 mL/min, and those with a stable serum creatinine and muscle mass. However, the calculation becomes less accurate when these conditions are not met. In particular, elderly persons with renal impairment and low muscle mass may have a serum creatinine in the normal range and an estimated creatinine clearance that is higher than the true value. Physicians who prescribe amantadine must be familiar with the limitations of formulas to estimate creatinine clearance, and make clinical decisions regarding dosage adjustments based on these considerations.

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

Drug interactions have been noted during concurrent administration of amantadine with triamterene and hydrochlorothiazide, trimethoprim-sulphamethoxazole, quinine and quinidine. The patient's age, weight, renal function, co-morbid conditions, cur-

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

Clairance de la créatine	Dose initiale (jour 1)	Doses subséquentes (à compter du jour 2)
≥ 80 mL/min	100 mg	100 mg/jour (10,0 mL)
60–79 mL/min	100 mg	75 mg/jour (7,5 mL)
40–59 mL/min	100 mg	50 mg/jour (5,0 mL)
20–39 mL/min	100 mg	25 mg/jour (2,5 mL)
10–19 mL/min	100 mg	**

* Le tableau est reproduit avec la permission des auteurs et du Journal canadien des maladies infectieuses 2000; 11(4):187-92. Les doses quotidiennes augmentent par paliers de 2,5 mL de manière à permettre l'emploi de godets pour médicaments sur lesquels la mesure 2,5 mL est indiquée.

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

Mises en garde

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

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

L'amantadine n'est pas métabolisée par le foie, mais éliminée complètement du plasma par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. Par conséquent, les sujets souffrant d'insuffisance rénale, particulièrement les personnes âgées, peuvent présenter des concentrations toxiques si les doses ne sont pas réduites. La posologie recommandée en prophylaxie selon l'âge du sujet et la fonction rénale est indiquée au tableau 2. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui sont sous dialyse, la demi-vie de l'amantadine est de 200 (± 36) heures⁽⁷⁸⁾. Il convient de préciser que le calcul de la clairance de la créatinine est suffisamment exact dans le cas de ceux chez qui elle est > 40 mL/min et ceux qui ont une créatinine sérique et une masse musculaire stables. Cependant, le calcul est moins exact chez les patients qui ne satisfont pas à ces conditions. En particulier, les personnes âgées qui présentent une insuffisance rénale et une faible masse musculaire peuvent avoir une créatinine sérique qui se trouve dans la plage des valeurs normales et une clairance de la créatinine estimée qui est supérieure à la valeur réelle. Les médecins qui prescrivent de l'amantadine doivent être conscients des limites des formules utilisées pour estimer la clairance de la créatinine et doivent tenir compte de ces considérations au moment de prendre des décisions cliniques concernant l'ajustement de la posologie.

Il faut réduire la posologie chez les sujets atteints d'un trouble épileptique pour éviter de faire grimper le risque de crises, et il convient d'observer de près ces patients.

Des interactions médicamenteuses ont été observées lors de l'administration concomitante d'amantadine et de triamterène et d'hydrochlorothiazide, de triméthoprime-sulfaméthoxazole, de quinine et de quinidine. Il faut tenir compte de l'âge, du poids, de la fonction rénale et de la présence d'autres

rent 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.

Acknowledgements

NACI gratefully acknowledges the following individuals who assisted in the preparation of this statement: Eleni Galanis, Jeannette Macey, Arlene King, Theresa Tam, Yogesh Choudhri, David Scheifele, Danuta Skowronski, Robert Pless, Laszlo Palkonyay, Claude Dubuc and Nicole Boulianne.

References

1. Glezen WP, Decker M, Perrotta D. *Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981*. Am Rev Respir Dis 1987;136:550-55.
2. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF et al. *Burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions*. J Pediatr 2000;137:856-64.
3. 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.
4. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB. *Impact of influenza epidemics on hospitalization*. J Infect Dis 2000;181:831-37.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2000;49(RR-3):1-38.
6. Hurwitz ES, Haber 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.
7. Hurwitz ES, Haber 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.
8. Health Canada. *Canadian consensus conference on influenza*. CCDR 1993;19:136-46.
9. Squires SG, Macey JF, Tam T. *Progress toward Canadian target coverage rates for influenza and pneumococcal immunizations*. CCDR 2001;27:90-1.
10. National Advisory Committee on Immunization. *Influenza vaccine*. In: *Canadian Immunization Guide*. 5th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada 1998;103-10:140-43. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. No. H49-8/1998E.)
11. Fraund S, Wagner D, Pethig K et al. *Influenza vaccination in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 1999;18:220-25.
12. Burbach G, Bienle U, Stark K et al. *Influenza vaccination in liver recipients*. Transplantation 1999;67:753-55.
13. Brydak LB, Calbecka M. *Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders*. Leuk Lymphoma 1999;32:369-74.
14. McFarland E. *Immunizations for the immunocompromised child*. Pediatr Ann 1999;28:487-96.
15. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB et al. *Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized, double-blind placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 1999;131:430-33.

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.

Remerciements

Le CCNI aimerait reconnaître la participation précieuse des personnes suivants : Eleni Galanis, Jeannette Macey, Arlene King, Theresa Tam, Yogesh Choudhri, David Scheifele, Danuta Skowronski, Robert Pless, Laszlo Palkonyay, Claude Dubuc et Nicole Boulianne.

Références

1. Glezen WP, Decker M, Perrotta D. *Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981*. Am Rev Respir Dis 1987;136:550-55.
2. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF et coll. *Burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions*. J Pediatr 2000;137:856-64.
3. 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.
4. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB. *Impact of influenza epidemics on hospitalization*. J Infect Dis 2000;181:831-37.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2000;49(RR-3):1-38.
6. Hurwitz ES, Haber 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.
7. Hurwitz ES, Haber 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.
8. Santé Canada. *Conférence canadienne de concertation sur la grippe*. RMTC 1993;19:136-46.
9. 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;27-10:90-1.
10. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre l'influenza*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*. 5^e éd. Ottawa, (Ontario) : Santé Canada 1998. (Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, N° de cat. H49-8/1998E.)
11. Fraund S, Wagner D, Pethig K et coll. *Influenza vaccination in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 1999;18:220-25.
12. Burbach G, Bienle U, Stark K et coll. *Influenza vaccination in liver recipients*. Transplantation 1999;67:753-55.
13. Brydak LB, Calbecka M. *Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders*. Leuk Lymphoma 1999;32:369-74.
14. McFarland E. *Immunizations for the immunocompromised child*. Pediatr Ann 1999;28:487-96.
15. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB et coll. *Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized, double-blind placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 1999;131:430-33.

16. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. *Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women*. JAMA 1999;281:901-07.
 17. Safrin S, Rush JD, Mills J. *Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection*. Chest 1990;98:33-7.
 18. Radwan H, Ellison R. *Severe influenza pneumonia in HIV patients during 1997-1998 influenza season* [poster]. Infectious Diseases Society of America 36th Annual Meeting, Alexandria, Virginia: Infectious Diseases Society of America, 1998.
 19. Lin JC, Nichol KL. *Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome*. Arch Int Med 2001;161:441-44.
 20. Fuller JD, Craven DE, Steger KA et al. *Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response*. Clin Infect Dis 1999;28:541-47.
 21. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE et al. *Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals*. J Exp Med 1995;182:1727-37.
 22. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A et al. *Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination*. Blood 1995;86:1082-89.
 23. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H et al. *The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Infect Dis 1996;174:1332-36.
 24. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS et al. *Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons*. AIDS 2000;14:2781-85.
 25. Kroon FP, van Dissel JP, de Jong JC et al. *Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study*. Vaccine 2000;18:3040-49.
 26. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA et al. *The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine*. JAMA 1989;262:779-83.
 27. Couch RB. *Editorial response: influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection*. Clin Infect Dis 1999;28:548-51.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. *Influenza B Virus outbreak on a cruise ship – Northern Europe 2000*. MMWR 2001;50:137-40.
 29. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et al. *Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients*. J Infect Dis 1997;175:1-6.
 30. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
 31. 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.
 32. Grotto I, Mandel Y, Green MS et al. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
 33. Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza*. Arch Intern Med 2001;161:749-59.
16. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et coll. *Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women*. JAMA 1999;281:901-07.
 17. Safrin S, Rush JD, Mills J. *Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection*. Chest 1990;98:33-7.
 18. Radwan H, Ellison R. *Severe influenza pneumonia in HIV patients during 1997-1998 influenza season* [affiche]. Infectious Diseases Society of America 36th Annual Meeting, Alexandria, Virginie : Infectious Diseases Society of America, 1998.
 19. Lin JC, Nichol KL. *Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome*. Arch Int Med 2001;161:441-44.
 20. Fuller JD, Craven DE, Steger KA et coll. *Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response*. Clin Infect Dis 1999;28:541-47.
 21. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE et coll. *Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals*. J Exp Med 1995;182:1727-37.
 22. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A et coll. *Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination*. Blood 1995;86:1082-89.
 23. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H et coll. *The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Infect Dis 1996;174:1332-36.
 24. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS et coll. *Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons*. AIDS 2000;14:2781-85.
 25. Kroon FP, van Dissel JP, de Jong JC et coll. *Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study*. Vaccine 2000;18:3040-49.
 26. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA et coll. *The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine*. JAMA 1989;262:779-83.
 27. Couch RB. *Editorial response: influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection*. Clin Infect Dis 1999;28:548-51.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. *Influenza B Virus outbreak on a cruise ship – Northern Europe 2000*. MMWR 2001;50:137-40.
 29. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et coll. *Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients*. J Infect Dis 1997;175:1-6.
 30. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial*. JAMA 1999;281:908-13.
 31. 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.
 32. Grotto I, Mandel Y, Green MS et coll. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
 33. Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza*. Arch Intern Med 2001;161:749-59.

34. 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.
35. Leighton L, Williams M, Auberg D et al. *Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace.* *Occup Med Oxf* 1996;46:146-50.
36. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children.* *Pediatrics* 1999;103:e73.
37. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: is it worthwhile?* *CMAJ* 2001;164(1):38-9.
38. Poland GA, Breese Hall C. *Influenza immunization of school-children: can we interrupt community epidemics?* *Pediatrics* 1999;103:1280-82.
39. Patriarca PA, Strikas RA. *Influenza vaccine for healthy adults?* *N Engl J Med* 1995;333:933-34.
40. Small PA, Bender BS. *Vaccination against influenza in healthy adults.* *N Engl J Med* 1996;339:402-03. [Letter].
41. McIntosh K, Liu T. *Is it time to give influenza vaccine to healthy infants?* *N Engl J Med* 2000;342:275-76. [Editorial].
42. Chapman GB, Coups EJ. *Predictors of influenza vaccine acceptance among healthy adults.* *Prev Med* 1999;29:249-62.
43. Zimmerman RK. *Lowering the age for routine influenza vaccination to 50 years: AAFP leads in the nation in influenza vaccine policy.* *Am Fam Physician* 1999;60:2061-70.
44. Deinhard AS, Ogburn P. *A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome.* *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:240-45.
45. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy.* *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-75.
46. Collins SD. *Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928-1929 with comparative data for the epidemic of 1918-1919.* *Public Health Rep* 1931;46:1909.
47. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza.* *JAMA* 1961;176:776.
48. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. *Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics.* *Public Health Rep* 1986;101:205-11.
49. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women.* *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-02.
50. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement on influenza vaccination: continued use of Fluviral influenza vaccine in the 2000-2001 season.* *CCDR* 2001;27 (ACS-1,2):1-3.
51. Boulianne N, DeSerres G, Duval B et al. *Clinical manifestations and incidence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination – Quebec 2000.* *CCDR* 2001;27:85-90.
52. Al-Mazrou A, Scheifele DW, Soong T et al. *Comparison of adverse reactions to whole-virion and split-virion influenza vaccines in hospital personnel.* *CMAJ* 1991;145:213-18.
53. Aoki FY, Yassi A, Cheang M et al. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health-care workers.* *Can Med Assoc J* 1993;149:1425-30.
34. 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.
35. Leighton L, Williams M, Auberg D et coll. *Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace.* *Occup Med Oxf* 1996;46:146-50.
36. White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost saving attributable to influenza vaccination of school-aged children.* *Pediatrics* 1999;103:e73.
37. Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: is it worthwhile?* *CMAJ* 2001;164:38-9.
38. Poland GA, Breese Hall C. *Influenza immunization of schoolchildren: can we interrupt community epidemics?* *Pediatrics* 1999;103:1280-82.
39. Patriarca PA, Strikas RA. *Influenza vaccine for healthy adults?* *N Engl J Med* 1995;333:933-34.
40. Small PA, Bender BS. *Vaccination against influenza in healthy adults.* *N Engl J Med* 1996;339:402-03. [lettre].
41. McIntosh K, Liu T. *Is it time to give influenza vaccine to healthy infants?* *N Engl J Med* 2000;342:275-76. [éditorial].
42. Chapman GB, Coups EJ. *Predictors of influenza vaccine acceptance among healthy adults.* *Prev Med* 1999;29:249-62.
43. Zimmerman RK. *Lowering the age for routine influenza vaccination to 50 years: AAFP leads in the nation in influenza vaccine policy.* *Am Fam Physician* 1999;60:2061-70.
44. Deinhard AS, Ogburn P. *A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome.* *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:240-45.
45. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy.* *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-75.
46. Collins SD. *Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928-1929 with comparative data for the epidemic of 1918-1919.* *Public Health Rep* 1931;46:1909.
47. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza.* *JAMA* 1961;176:776.
48. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. *Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics.* *Public Health Rep* 1986;101:205-11.
49. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et coll. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women.* *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-02.
50. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur la vaccination antigrippale : utilisation du vaccin antigrippal fluviral® au cours de la saison 2000-2001.* *RMTC* 2001;27(ACS-1,2):1-3.
51. Boulianne N, DeSerres G, Duval B et coll. *Manifestations cliniques et incidence du syndrome oculo-respiratoire survenant après la vaccination contre l'influenza – Québec, 2000.* *RMTC* 2001;27:85-90.
52. Al-Mazrou A, Scheifele DW, Soong T et coll. *Comparison of adverse reactions to whole-virion and split-virion influenza vaccines in hospital personnel.* *CMAJ* 1991;145:213-18.
53. Aoki FY, Yassi A, Cheang M et coll. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health-care workers.* *Can Med Assoc J* 1993;149:1425-30.

54. Bedard P-M, Gascon G. *Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination*. Can J Allergy Clin Immunol 1999;4:405-06.
55. 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.
56. 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.
57. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et al. *Immunization of non-institutionalized adults – Quebec (as of May 30, 1996)*. CCDR 1996;22:177-82.
58. 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.
59. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et al. *Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: how are we doing?* CMAJ 2001;164(10):1413-19.
60. Russell ML. *Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities*. CMAJ 2001;164(10):1423-27.
61. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18(3):189-94.
62. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: a duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11(5):225-6.
63. Herwaldt LA. *Greek philosophy, medical ethics, and the influenza vaccine*. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:15-16.
64. Rea E, Upshur R. *Simmelweis revisited: the ethics of infection prevention among health care workers*. CMAJ 2001;164:1447-48.
65. McArthur MA, Simor AE, Campbell B et al. *Influenza vaccination in long-term-care facilities: structuring programs for success*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:499-503.
66. Munoz FM, Campbell J, Atmar RL et al. *Influenza A virus outbreak in a neonatal intensive care unit*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:811-15.
67. 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.
68. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
69. Yassi A, Kettner J, Hammond G et al. *Effectiveness and cost-benefit of an annual influenza vaccination program for health care workers*. Can J Infect Dis 1991;2:101-08.
70. Stilianakis NI, Perelson AS, Hayden FG. *Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: insights from a mathematical model*. J Infect Dis 1998;197:863-72.
71. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M et al. *Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A*. Arch Intern Med 1998;158:2155-59.
72. Aoki F. *Amantadine and Rimantadine*. In: *Textbook of Influenza*. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
73. McGeer A, Sitar D, Tamblin S et al. *Use of antiviral prophylaxis in influenza outbreaks in long term care facilities*. Can J Infect Dis 2000;11:187-92.
54. Bedard P-M, Gascon G. *Fatal outcome of systemic vasculitis following influenza vaccination*. Can J Allergy Clin Immunol 1999;4:405-06.
55. 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.
56. 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.
57. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et coll. *Enquête sur l'immunisation de la population adulte non institutionnalisée – Québec (au 30 mai 1996)*. RMTCC 1996;22:177-82.
58. 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.
59. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M et coll. *Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: how are we doing?* CMAJ 2001;164:1413-9.
60. Russell ML. *Influenza vaccination in Alberta long-term care facilities*. CMAJ 2001;164:1423-7.
61. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:189-94.
62. Orr P. *Influenza vaccination for health care workers: a duty of care*. Can J Infect Dis 2000;11:225-6.
63. Herwaldt LA. *Greek philosophy, medical ethics, and the influenza vaccine*. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:15-16.
64. Rea E, Upshur R. *Simmelweis revisited: the ethics of infection prevention among health care workers*. CMAJ 2001;164:1447-48.
65. McArthur MA, Simor AE, Campbell B et coll. *Influenza vaccination in long-term-care facilities: structuring programs for success*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:499-503.
66. Munoz FM, Campbell J, Atmar RL et coll. *Influenza A virus outbreak in a neonatal intensive care unit*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:811-15.
67. 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.
68. Hammond GW, Cheang M. *Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis*. Can Med Assoc J 1984;131:449-52.
69. Yassi A, Kettner J, Hammond G et coll. *Effectiveness and cost-benefit of an annual influenza vaccination program for health care workers*. Can J Infect Dis 1991;2:101-08.
70. Stilianakis NI, Perelson AS, Hayden FG. *Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: insights from a mathematical model*. J Infect Dis 1998;197:863-72.
71. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M et coll. *Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A*. Arch Intern Med 1998;158:2155-59.
72. Aoki F. *Amantadine and Rimantadine*. Dans : *Textbook of Influenza*. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Oxford : Blackwell Science 1998;457-76.
73. McGeer A, Sitar D, Tamblin S et coll. *Use of antiviral prophylaxis in influenza outbreaks in long-term care facilities*. Can J Infect Dis 2000; 11:187-92.

74. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J et al. *Utility of Zanamivir for chemoprophylaxis of concomitant influenza A and B infection in a complex continuing care population.* CCDR 2001;27:21-24.
75. Lee C, Loeb M, Phillips A et al. *Use of Zanamivir to control an outbreak of influenza A.* 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco CA, September 26 1999, Abst.283, p. 421.
76. Schilling M, Povinelli L, Krause P et al. *Efficacy of Zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks.* Vaccine 1998;16:1771-74.
77. Parker R, Loewen N, Skowronski D. *Experience with Oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak.* CCDR 2001;27:37-40.
78. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et al. *Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function.* Ann Int Med 1981;94:454-58.

74. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J et coll. *Utilité du zanamivir pour prévenir la survenue simultanée de la grippe A et de la grippe B chez des patients requérant des soins continus complexes.* RMTC 2001;27:21-24.
75. Lee C, Loeb M, Phillips A et coll. *Use of Zanamivir to control an outbreak of influenza A.* 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco (Californie), le 26 Septembre 1999, Abst.283, p. 421.
76. Schilling M, Povinelli L, Krause P et coll. *Efficacy of Zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks.* Vaccine 1998;16:1771-74.
77. Parker R, Loewen N, Skowronski D. *Utilisation d'oseltamivir pour lutter contre une écloison de grippe B dans un centre d'accueil.* RMTC 2001; 27:37-40.
78. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et coll. *Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function.* Ann Int Med 1981;94:454-58.

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

Health Canada

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

Santé Canada

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

Eleanor Paulson Editor-in-Chief (613) 957-1788	Rachel Geitzler Editor (613) 952-3299	Nicole Beaudoin Assistant Editor (613) 957-0841	Francine Boucher Desktop Publishing
--	---	---	--

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

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

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

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

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2001

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	Rachel Geitzler Rédactrice (613) 952-3299	Nicole Beaudoin Rédactrice adjointe (613) 957-0841	Francine Boucher Éditique
---	---	--	------------------------------

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

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

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

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

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2001