

CCDR  RMTC

15 June 2006 • Volume 32 • ACS-7

le 15 juin 2006 • Volume 32 • DCC-7

ISSN 1188-4169

*An Advisory Committee Statement (ACS)*

National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*†

STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION  
FOR THE 2006-2007 SEASON

## Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product leaflet(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s)/leaflet(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

**\*Members:** Dr. M. Naus (Chair), Dr. S. Deeks (Executive Secretary), Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. K. Laupland, Dr. S. McNeil, Dr. M.N. Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky.

**Liaison Representatives:** S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. J. Smith (CDC), Dr. D. Money (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. P. Orr (AMMI Canada).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. H. Rode (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. M. Tepper (DND).

†This statement was prepared by Dr. Joanne Langley and approved by NACI and by the Public Health Agency of Canada (PHAC).

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

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

DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE  
POUR LA SAISON 2006-2007

## Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu du ou des dépliants pertinents sur le produit. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit ou des dépliants établis par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

**\*Membres :** D<sup>re</sup> M. Naus (présidente), D<sup>re</sup> S. Deeks (secrétaire administrative), D<sup>r</sup> S. Dobson, D<sup>r</sup> B. Duval, D<sup>r</sup> J. Embree, M<sup>me</sup> A. Hanrahan, D<sup>r</sup> J. Langley, D<sup>r</sup> A. McGeer, D<sup>re</sup> S. McNeil, D<sup>r</sup> K. Laupland, D<sup>r</sup> M.-N. Primeau, D<sup>r</sup> B. Tan, D<sup>r</sup> B. Warshawsky.

**Représentants de liaison :** S. Callery (CHICA), D<sup>r</sup> J. Carsley (ACPS), D<sup>r</sup> J. Smith (CDC), D<sup>r</sup> D. Money (SOGC), A. Honish (CNCI), D<sup>r</sup> B. Larke (CMHC), D<sup>r</sup> B. Law (CCEC), D<sup>r</sup> M. Salvadori (SCP), D<sup>r</sup> S. Rechner (SCMI), D<sup>r</sup> J. Salzman (CATMAT), D<sup>r</sup> D. Scheifele (CAIRE), D<sup>r</sup> P. Orr (AMMI Canada).

**Membres d'office :** D<sup>r</sup> H. Rode (CEPBR), D<sup>r</sup> M. Lem (DGSPNI), D<sup>r</sup> M. Tepper (MDN).

†La présente déclaration a été rédigée par la D<sup>re</sup> Joanne Langley et a été approuvée par le CCNI et l'Agence de santé publique du Canada (ASPC).

## Introduction

The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 2006-2007 season. This statement contains new information on human and avian influenza epidemiology. NACI has grouped the various subgroups of persons at increased risk of the complications associated with influenza into a single grouping of those with chronic conditions. Neuraminidase inhibitors are recommended as the first-line antiviral agents for the prevention of influenza rather than amantadine.

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

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

Person-to-person transmission of influenza virus occurs through droplets from the respiratory tract that are spread by direct contact, through coughing or sneezing, or by hands contaminated with respiratory secretions. Adults spread influenza to others during a period from 1 day before symptom onset to up to 7 days afterwards. Children may have more prolonged viral excretion.

## National influenza surveillance in the 2005-2006 season

National influenza surveillance is conducted by the Public Health Agency of Canada (PHAC). The results of surveillance for the 2005-2006 season given in this statement are based on data reported up to 8 April, 2006. The 2005-2006 season started later than usual in Canada with activity first increasing towards the end of December in the west (Alberta and British Columbia). FluWatch data indicate that overall the 2005-2006 influenza season was relatively mild. Also, when compared with the previous two seasons, 2005-2006 was a milder season in terms of a lower proportion of positive laboratory tests for influenza, fewer long-term care facility (LTCF) outbreaks, and fewer influenza surveillance regions reporting widespread and localized activity. In contrast to the 2004-2005 season, which heavily affected the elderly residing in LTCFs<sup>(1,2)</sup>, influenza in the 2005-2006 season had a greater impact on children. Since the start of the season, a mix of influenza A and B viruses have been detected across Canada. The majority of the influenza A detections were A/H3N2

## Introduction

La composition antigénique du vaccin antigrippal a été revue pour la saison 2006-2007. La présente déclaration contient de nouvelles informations concernant l'épidémiologie des gripes humaine et aviaire. Le CCNI a rassemblé les divers sous-groupes de personnes à risque accru de complications liées à la grippe en un seul groupe, celui des personnes atteintes d'affections chroniques. Les inhibiteurs de la neuraminidase sont les agents antiviraux de première intention recommandés pour la prévention de la grippe, plutôt que l'amantadine.

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. L'immunisation constitue le moyen le plus efficace de réduire l'impact de la grippe. Les programmes devraient cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui fournissent des services communautaires essentiels.

Les virus de la grippe A sont classés en sous-types d'après des critères antigéniques, soit la présence de deux antigènes de surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). On a identifié trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1 et N2) parmi les virus grippaux A à l'origine d'épidémies chez l'homme. L'immunité à l'égard de ces antigènes, en particulier à l'égard de l'hémagglutinine, réduit le risque d'infection et la gravité de la maladie en cas d'infection. La protection conférée par une infection due à un sous-type particulier est faible, voire inexistante, avec d'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 de type A, on observe néanmoins chez eux une variation antigénique. Pour ces raisons, d'importantes épidémies d'affections respiratoires causées par ces nouveaux variants grippaux continuent de survenir.

La transmission interhumaine du virus de la grippe se produit lorsque des gouttelettes provenant des voies respiratoires sont propagées par contact direct, par la toux ou les éternuements ou par les mains contaminées. Chez les adultes, le virus se transmet au cours d'une période allant de 1 jour avant l'apparition des symptômes à 7 jours par la suite. Chez les enfants, le virus peut être présent dans les excréments pendant une plus longue période.

## Surveillance nationale de la grippe durant la saison 2005-2006

L'Agence de santé publique du Canada (ASPC) exerce une surveillance nationale de la grippe. Les résultats de la surveillance pour la saison 2005-2006 exposés dans la présente déclaration s'appuient sur les données recueillies jusqu'au 8 avril 2006. La saison 2005-2006 a débuté plus tard qu'à l'habitude au Canada, une activité accrue n'ayant d'abord été observée que vers la fin décembre dans l'Ouest (Alberta et Colombie-Britannique). Selon les données de Surveillance de l'influenza, dans l'ensemble, l'activité grippale durant la saison 2005-2006 a été relativement faible. De plus, comparativement aux deux saisons précédentes, la saison 2005-2006 a été moins intense d'après plusieurs indicateurs : proportion plus faible d'épreuves de laboratoire positives pour la grippe, moins grand nombre d'éclosions signalées dans les établissements de soins de longue durée (ESLD) et moins grand nombre de régions de surveillance de la grippe ayant fait état d'une activité généralisée ou localisée. Contrairement à la saison 2004-2005, durant laquelle les personnes âgées résidant dans un ESLD ont été durement frappées<sup>(1,2)</sup>, ce sont les enfants qui ont été le plus touchés durant la saison 2005-2006. Depuis le début de la saison, un

viruses (A/California/7/2004(H3N2)-like), and the majority of influenza B detections belonged to the B/Victoria/02/1987 lineage, which was not covered by the 2005-2006 vaccine.

Slightly more influenza A than influenza B viruses have been isolated across the country to date during the 2005-2006 season. Of the 5,696 positive influenza identifications, 3,246 (57.0%) were influenza A viruses, and 2,450 (43.0%) were influenza B viruses. Both influenza A and B identifications were first seen in mid-September, 2005, and continued to increase during the season. Widespread influenza activity (due to influenza B) was first observed in Alberta during the week of 24 December, 2005. To date, in this season a mix of influenza A and B viruses have been identified in British Columbia, the Prairies, and Ontario. Mostly influenza A viruses were identified in Quebec, whereas mostly influenza B viruses were identified in the Atlantic provinces.

Of the laboratory-confirmed influenza infections reported, 44.6% were in children < 15 years of age and 17.0% were in adults ≥ 65 years of age. This is in contrast to the previous season, when 45.9% of laboratory-confirmed influenza infections were reported in adults aged ≥ 65 and only 27.7% were reported in children < 15 years of age<sup>(1,2)</sup>.

Influenza activity this season has had a lesser impact on elderly residents of LTCFs, as demonstrated by much fewer outbreaks within LTCFs than in the previous season. As of the week of 8 April, 2006, a total of 134 LTCF outbreaks were reported compared with 835 LTCF outbreaks reported during the same period last season. The number of outbreaks reported in LTCFs this season increased gradually from 1 to 5 outbreaks reported per week in late December to early February, to 15 to 18 outbreaks per week from mid-February onwards.

Surveillance of influenza-associated hospitalizations of children admitted to pediatric centres, reported through the Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT), is part of the national influenza surveillance program. Aggregate reports of laboratory-confirmed influenza hospitalizations in children < 16 years of age are reported to PHAC on a weekly basis. Since 27 November, 2005, 296 hospitalizations have been reported in children aged < 16 years from the 12 IMPACT centres. This is somewhat less, yet comparable to, the 381 hospitalizations reported during the same time last season<sup>(3,4)</sup>. Of the hospitalizations occurring in the 2005-2006 season, 40% were of children < 2 years of age. While influenza A and B infections were reported in similar proportions this season, influenza A was responsible for the majority (61%) of the hospitalizations reported by the IMPACT centres. Three influenza-associated deaths in children have been reported to PHAC so far this season. This is within the expected annual range for influenza-associated pediatric mortality in Canada and comparable to the two deaths reported last season<sup>(5,6)</sup>.

To date, the National Microbiology Laboratory (NML) has antigenically characterized 806 influenza viruses received from sentinel public health and hospital laboratories across Canada: 364 (45.2%) were identified as influenza A (H3N2) strains, 52 (6.4%) were influenza A (H1N1) strains, and 390 (48.4%) were influenza B strains. All of the influenza A strains identified so far this season were characterized as being A/California/7/2004 (H3N2)-like and A/New Caledonia/20/1999(H1N1)-like viruses, which are similar to the influenza A/H3N2 and A/H1N1 components of the 2005-2006 influenza vaccine. The A/New

mélange des virus A et B a été observé au Canada. La majorité des virus A détectés étaient de souche A/H3N2 apparentée à A/California/7/2004 (H3N2), et la majorité des virus B appartenait à la lignée B/Victoria/02/1987, qui n'était pas incluse dans le vaccin pour la saison 2005-2006.

Durant la saison 2005-2006, dans tout le pays, les isolats de type A ont été, à ce jour, légèrement plus nombreux que ceux de type B. Sur les 5 696 échantillons positifs pour le virus de la grippe, 3 246 (57,0 %) correspondaient au type A et 2 450 (43,0 %), au type B. Les deux types de virus (A et B) ont d'abord été identifiés à la mi-septembre 2005, et le nombre de cas décelés a continué de croître durant la saison. C'est en Alberta qu'on a d'abord observé une activité grippale étendue (virus B), la semaine du 24 décembre 2005. Jusqu'à maintenant, dans la présente saison, un mélange de cas de type A et de type B ont été signalés en Colombie-Britannique, dans les Prairies et en Ontario. La plupart des virus isolés au Québec étaient de type A, alors que dans les provinces de l'Atlantique, c'est surtout le virus B qui a été identifié.

Parmi les infections grippales confirmées en laboratoire qui ont été signalées, 44,6 % touchaient des enfants de < 15 ans et 17,0 %, des adultes de ≥ 65 ans. Ces données tranchent sur celles de la saison précédente, au cours de laquelle 45,9 % des infections grippales confirmées en laboratoire concernaient des adultes de ≥ 65 ans et seulement 27,7 %, des enfants de < 15 ans<sup>(1,2)</sup>.

Cette saison, l'activité grippale a été moins intense parmi les personnes âgées vivant dans un ESLD, ce qui est démontré par le nombre nettement inférieur d'éclosions déclarées dans les ESLD par rapport à la saison précédente. La semaine du 8 avril 2006, un total de 134 éclosions avaient été signalées dans les ESLD, comparativement aux 835 éclosions enregistrées à la même période la saison précédente. Durant la saison 2005-2006, le nombre d'éclosions déclarées dans les ESLD s'est accru graduellement, passant de 1 à 5 éclosions par semaine durant la période comprise entre la fin de décembre et le début de février, à 15 à 18 éclosions par semaine après la mi-février.

La surveillance des hospitalisations attribuables à la grippe parmi les enfants admis dans un centre pour enfants, qui est exercée par l'entremise du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT), fait partie du programme national de surveillance de la grippe. Des rapports agrégés des hospitalisations pour une grippe confirmée en laboratoire chez les enfants de < 16 ans sont transmis à l'ASPC chaque semaine. Depuis le 27 novembre 2005, les 12 centres affiliés au programme IMPACT ont signalé 296 hospitalisations d'enfants âgés de < 16 ans. Ces chiffres sont inférieurs, mais toutefois comparables, aux 381 hospitalisations signalées au cours de la même période la saison précédente<sup>(3,4)</sup>. Parmi les hospitalisations survenues durant la saison 2005-2006, 40 % ont été enregistrées chez des enfants de < 2 ans. Bien qu'une proportion similaire d'infections à virus de types A et B ait été déclarée, le virus A était responsable de la majorité (61 %) des hospitalisations signalées par les centres affiliés au programme IMPACT. Chez les enfants, trois décès attribuables à la grippe ont jusqu'à maintenant été signalés à l'ASPC, chiffre qui correspond au nombre approximatif annuel de décès associés à la grippe attendus chez les enfants et qui se compare aux deux décès signalés la saison précédente<sup>(5,6)</sup>.

À ce jour, le Laboratoire national de microbiologie (LNM) a caractérisé les antigènes du virus grippal dans 806 échantillons transmis par les laboratoires de santé publique et les laboratoires hospitaliers sentinelles du Canada : 364 (45,2 %) étaient des souches du virus A/H3N2, 52 (6,4 %), des souches du virus A/H1N1, et 390 (48,4 %), des souches de virus B. Toutes les souches de virus A identifiées à ce jour durant la saison étaient apparentées aux souches A/California/7/2004(H3N2) et A/New Caledonia/20/1999(H1N1), qui sont similaires aux composants A/H3N2 et A/H1N1 du vaccin antigrippal 2005-2006. Le virus analogue à A/New Caledonia/20/1999(H1N1) est également le composant A/H1N1 recommandé pour le

Caledonia/20/1999(H1N1)-like virus is also the recommended A/H1N1 component for the 2006-2007 northern hemisphere vaccine. A/California/7/2004(H3N2)-like viruses were antigenically characterized by the NML very early in the season (late-September 2005), whereas A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)-like viruses were characterized later (mid-January 2006).

So far this season, the A/Wisconsin/67/2005-like virus, a new A/H3N2 antigenic variant seen elsewhere in the world, has not been identified in Canada. However, isolates recently received by the NML will be tested against the new reagent for A/Wisconsin/67/2005-like viruses for further classification. On the basis of current information it is expected that the 2005-2006 vaccine will provide some protection against the A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like strain, but the degree of protection is not known. It is also expected that the A/H3N2 component recommended for the 2006-2007 northern hemisphere vaccine (A/Wisconsin/67/2005(H3N2)-like) would provide some protection against the currently circulating A/California/7/2004(H3N2)-like strains, but again the degree of protection is currently not known.

Of the 390 influenza B strains antigenically characterized by the NML, six (1.5%) were B/Shanghai/361/2002-like viruses (belonging to the B/Yamagata/16/1988 lineage) covered by the influenza B component of the 2005-2006 vaccine. Of the remaining 384 influenza B strains (98.5%), 136 (35.4%) were B/Hong Kong/330/2001-like viruses and 248 (64.6%) were B/Malaysia/2506/2004-like viruses (belonging to the B/Victoria/02/1987 lineage), which were not covered by the 2005-2006 vaccine. B/Shanghai/361/2002-like viruses were identified as early as late September 2005; however, from the end of November 2005 to the end of February 2006, the majority of influenza B characterizations identified were B/Hong Kong/330/2001-like viruses. Since March 2006, over 99% of the influenza B viruses characterized have been similar to B/Malaysia/2506/2004-like viruses, which is the recommended B component for the 2006-2007 northern hemisphere vaccine.

Ongoing surveillance of antiviral resistance patterns of circulating influenza strains is an important activity for informing appropriate use of antiviral medications to reduce the impact of influenza. By 13 April, 2006, the NML had tested 414 influenza A isolates received from provincial and territorial laboratories since October 2005. Results indicated that 341 influenza A isolates (82%) were resistant to amantadine. Viral resistance to amantadine can emerge rapidly during treatment because of a single point mutation at amino acid position 26, 27, 30, 31, or 34 of the M2 protein. Genetic sequencing of influenza A isolates obtained in the 2005-2006 season revealed that the majority of influenza A (H3N2) isolates contained an amino acid change at position 31 of the M2 protein from serine to asparagine (S31N). The data also indicated that drug-resistant viruses were distributed across Canada. On the basis of this finding, PHAC recommended discontinuation of amantadine for the treatment and prevention of influenza for the remainder of the 2005-2006 influenza season<sup>(7,8)</sup>. Instead, neuraminidase inhibitors were recommended temporarily. Testing of influenza isolates for the 2005-2006 season will continue, and recommendations will be updated according to the results.

vaccin 2006-2007 formulé pour l'hémisphère Nord. Le LNM a caractérisé les antigènes des virus apparentés à A/California/7/2004(H3N2) très tôt dans la saison (fin septembre 2005), alors que les virus analogues à A/New Caledonia/20/1999(H1N1) ont été caractérisés plus tard (mi-janvier 2006).

Jusqu'à maintenant dans la saison, le virus analogue à A/Wisconsin/67/2005, nouveau variant antigénique de A/H3N2 observé ailleurs dans le monde, n'a pas été décelé au Canada. Cependant, les isolats reçus récemment par le LNM seront analysés au moyen du nouveau réactif destiné au virus analogues à A/Wisconsin/67/2005 en vue d'une classification plus poussée. D'après l'information actuelle, le vaccin 2005-2006 devrait conférer une certaine protection contre la souche apparentée à A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), mais on en ignore le degré. On prévoit aussi que le composant A/H3N2 recommandé pour le vaccin 2006-2007 destiné à l'hémisphère Nord [apparenté A/Wisconsin/67/2005(H3N2)] offrira une certaine protection contre les souches analogues à A/California/7/2004 (H3N2) qui circulent actuellement, mais, une fois encore, on en ignore le degré.

Sur les 390 souches de virus de type B pour lesquelles le LNM a procédé à une caractérisation antigénique, six (1,5 %) étaient des virus analogues à B/Shanghai/361/2002 (de la lignée B/Yamagata/16/1988), contre lesquels le composant B du vaccin antigrippal 2005-2006 confère une protection. Sur les 384 autres souches de virus de type B (98,5 %), 136 (35,4 %) étaient analogues à B/Hong Kong/330/2001 et 248 (64,6 %) étaient apparentées à B/Malaysia/2506/2004 (de la lignée B/Victoria/02/1987). Ces souches ne correspondaient pas à celles contenues dans le vaccin 2005-2006. Les virus apparentés à B/Shanghai/361/2002 ont été identifiés très tôt, soit dès la fin septembre 2005; cependant, de la fin novembre 2005 à la fin février 2006, la majorité des virus de type B caractérisés étaient des virus apparentés à B/Hong Kong/330/2001. À partir de mars 2006, plus de 99 % des virus de type B caractérisés étaient des virus similaires à B/Malaysia/2506/2004, qui est le composant B recommandé pour le vaccin 2006-2007 destiné à l'hémisphère Nord.

La surveillance permanente des profils de résistance aux antiviraux des souches grippales en circulation constitue une activité importante pour guider les professionnels quant au choix des antiviraux à utiliser pour réduire l'impact de la grippe. En date du 13 avril 2006, le LNM avait analysé 414 isolats de virus A reçus des laboratoires provinciaux et territoriaux depuis octobre 2005. En tout, 341 isolats du virus A (82 %) étaient résistants à l'amantadine. La résistance des virus à l'amantadine peut survenir rapidement durant le traitement en raison d'une seule mutation ponctuelle au niveau d'un acide aminé à la position 26, 27, 30, 31 ou 34 de la protéine M2. Le séquençage génétique des isolats du virus de type A obtenus durant la saison 2005-2006 a révélé que la majorité des isolats du virus A (H3N2) renfermaient un changement au niveau d'un acide aminé à la position 31 de la M2, la sérine étant remplacée par l'asparagine (S31N). Selon les données, les virus résistants aux médicaments sont distribués dans toutes les régions du Canada. En s'appuyant sur ces données, l'ASPC a recommandé de ne plus utiliser l'amantadine pour le traitement et la prévention de la grippe pour le reste de la saison grippale 2005-2006<sup>(7,8)</sup>. Il est plutôt recommandé de façon temporaire d'avoir recours à des inhibiteurs de la neuraminidase. L'analyse des isolats du virus de la grippe pour la saison 2005-2006 se poursuit, et les recommandations seront mises à jour en fonction des résultats.

## International influenza surveillance

Seasonal influenza activity started later than expected for most regions of the world. Globally, a mix of influenza A (H1N1 and H3N2) and influenza B viruses co-circulated during the 2005-2006 season<sup>(9)</sup>. The overall levels of influenza activity have remained moderate to low in intensity throughout most parts of the world<sup>(9,10)</sup>. In the United States, influenza A (H3N2) predominated this season, most isolates being characterized as similar to A/California/07/2004-like viruses. Since mid-February 2006, an increasing proportion of isolates have been similar to the A/Wisconsin/67/2005-like virus, which is the A (H3N2) component recommended for the 2006-2007 northern hemisphere vaccine<sup>(11)</sup>. In Europe, influenza B predominated, the majority of influenza B detections being reported in two-thirds of the European countries. Earlier in the season, most of the influenza B isolates were identified as B/Jiangsu/10/2003-like viruses (similar to the B/Shanghai/361/2002-like virus currently in the 2005-2006 vaccine) belonging to the B/Yamagata/16/1988 lineage. However, more recently, the majority of isolates have been identified as B/Malaysia/2506/2004-like viruses belonging to the B/Victoria/2/1987 lineage, which is the recommended influenza B component for the 2006-2007 northern hemisphere vaccine<sup>(12)</sup>.

The now extensive outbreaks of avian influenza (H5N1), which began in poultry flocks in South East Asia in 2003 and have since spread to over 50 countries throughout Asia, Africa, and Europe, have been associated with a total of 194 human cases and 109 deaths (overall case fatality rate 56%) in nine countries (Thailand, Vietnam, Cambodia, Azerbaijan, China, Egypt, Indonesia, Iraq, and Turkey) between 1 December, 2003, and 13 April, 2006.

Analysis of World Health Organization (WHO)-confirmed cases for which epidemiologic information is available indicates that the median age of confirmed cases is 17 years (range: 4 months to 73 years,  $n = 178$ ). Almost half of these (48%) have been male.

The human cases have occurred in three waves: wave 1 (December 2003 to March 2004) consisted of 36 cases and 24 deaths; wave 2 (June 2004 to November 2004) consisted of nine cases and eight deaths; and wave 3, which began in December 2004 and is ongoing, has resulted in 149 WHO-confirmed cases and 77 deaths<sup>(13)</sup>.

Although human-to-human transmission among close contacts cannot be excluded in some instances, no evidence of efficient or sustained human-to-human transmission exists to date. Genetic and antigenic analyses reported by the WHO have shown that the influenza A/H5N1 virus (Asian strain) has undergone some changes since 1997 when the first human infections were reported<sup>(9,14)</sup>. More investigation, both virologic and epidemiologic, is needed to better understand the effects of these mutations on the transmissibility of the virus from birds to human as well as from human to human. However, at this time, these changes do not appear to have altered the epidemiology of the disease in humans, and the mutations have not become fixed in the circulating viruses. The virus continues to be a zoonotic virus, not a human-adapted one, and human infections remain a rare event.

## Recommendations for the 2006-2007 influenza vaccine

### General considerations

The national goal of influenza immunization programs is to prevent serious illness caused by influenza and its complications, including death. NACI therefore recommends that immunization programs target vaccine delivery, as a priority, to those persons at

## Surveillance internationale de la grippe

L'activité grippale saisonnière a débuté plus tard que prévu dans la plupart des régions du monde. À l'échelle mondiale, des virus de type A (H1N1 et H3N2) et de type B ont co-circulé durant la saison 2005-2006<sup>(9)</sup>. L'activité grippale générale a été de modérée à faible dans la plupart des régions du monde<sup>(9,10)</sup>. Aux États-Unis, le virus A (H3N2) a prédominé durant la saison, la plupart des isolats caractérisés étant apparentés à la souche A/California/07/2004. Depuis la mi-février 2006, une proportion croissante des isolats caractérisés étaient analogues à A/Wisconsin/67/2005, qui est le composant A (H3N2) recommandé pour le vaccin 2006-2007 destiné à l'hémisphère Nord<sup>(11)</sup>. En Europe, le virus B a prédominé, les deux tiers des pays européens ayant en majorité déclaré des infections à virus de type B. Plus tôt dans la saison, la plupart des isolats de type B identifiés étaient apparentés à B/Jiangsu/10/2003 (similaire à la souche B/Shanghai/361/2002 contenue dans le vaccin 2005-2006), de la lignée B/Yamagata/16/1988. Toutefois, plus récemment, la majorité des isolats identifiés étaient analogues à la souche B/Malaysia/2506/2004, de la lignée B/Victoria/2/1987, qui est la souche recommandée pour le composant B du vaccin 2006-2007 formulé pour l'hémisphère Nord<sup>(12)</sup>.

La grippe aviaire (H5N1), qui a d'abord touché des troupeaux de volaille en Asie du Sud-Est en 2003, puis s'est répandue dans plus de 50 pays d'Asie, d'Afrique et d'Europe, a été associée à 194 cas humains d'infection, dont 109 décès (taux global de létalité de 56 %), dans neuf pays (Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Azerbaïdjan, Chine, Égypte, Indonésie, Iraq et Turquie) entre le 1<sup>er</sup> décembre 2003 et le 13 avril 2006.

D'après une analyse des cas confirmés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour lesquels des données épidémiologiques sont disponibles, l'âge médian des cas confirmés était de 17 ans (de 4 mois à 73 ans,  $n = 178$ ). Près de la moitié des cas (48 %) étaient de sexe masculin.

Les cas humains sont survenus en trois vagues : on a enregistré durant la 1<sup>re</sup> vague (de décembre 2003 à mars 2004) 36 cas et 24 décès; durant la 2<sup>e</sup> vague (de juin 2004 à novembre 2004), neuf cas et huit décès; et durant la 3<sup>e</sup> vague (depuis décembre 2004), 149 cas confirmés par l'OMS et 77 décès<sup>(13)</sup>.

Bien qu'on ne puisse éliminer, dans certains cas, la possibilité d'une transmission interhumaine entre des contacts étroits, aucune donnée ne permet de conclure à ce jour à l'existence d'une transmission interhumaine efficace ni soutenue. Selon les résultats d'analyses génétiques et antigéniques communiqués par l'OMS, le virus A/H5N1 (souche asiatique) s'est modifié depuis 1997, année où les premiers cas d'infection humaine ont été déclarés<sup>(9,14)</sup>. Il est nécessaire de procéder à des enquêtes plus poussées, autant virologiques qu'épidémiologiques, pour mieux comprendre les effets de ces mutations sur la transmissibilité du virus de l'oiseau à l'humain et entre humains. Cependant, pour l'heure, les mutations ne semblent pas avoir modifié l'épidémiologie de la maladie chez l'humain et ne sont pas fixées dans les virus en circulation. Le virus est toujours un agent de zoonose, n'étant pas adapté à l'humain, et l'infection humaine demeure un événement rare.

## Recommandations pour le vaccin antigrippal de 2006-2007

### Considérations générales

Le but national des programmes d'immunisation contre la grippe est de prévenir les infections grippales graves et leurs complications, y compris le décès. Par conséquent, le CCNI recommande que les programmes d'immunisation accordent la priorité aux personnes qui présentent un ris-

high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services; however, NACI encourages annual vaccine for all Canadians.

The antigenic characteristics of current and emerging influenza virus strains provide the basis for selecting the strains included in each year's vaccine. **NACI recommends that the trivalent vaccine for the 2006-2007 season in Canada contain A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like, an A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like and a B/Malaysia/2506/2004-like virus strains.** Vaccine producers may use antigenically equivalent strains because of their growth properties. The influenza strain A/Hiroshima/52/2005 is antigenically equivalent to influenza A/Wisconsin/67/2005 virus strain. The vaccine to be marketed in Canada for the 2006-2007 influenza season contains A/New Caledonia /20/99 (H1N1), either A/Hiroshima/52/2005 (H3N2) or A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), and B/Malaysia/2506/2004 virus antigens.

Annual immunization against influenza must be given in order to provide optimal protection. Continual antigenic drift of the influenza virus means that a new vaccine, updated yearly with the most current circulating strains, is needed to protect against new infections. The antigenic match between the WHO recommended vaccine strains and epidemic strains was appropriate during 12 of the 15 influenza seasons (80%) between 1982-1983 and 1996-1997<sup>(15)</sup>. With a good match, influenza vaccination has been shown to prevent laboratory-confirmed influenza illness in approximately 70% or more of healthy individuals<sup>(16,17)</sup>. In older persons living in residential facilities influenza vaccine prevents pneumonia, hospital admission, death from pneumonia (vaccine effectiveness 42% to 46%), and all-cause mortality (vaccine effectiveness 60%)<sup>(18)</sup>.

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 according to local epidemiology, recognition of the need to use patient contact with health care providers as opportune moments for immunization, and programmatic issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. Health care workers (HCWs) should use every opportunity to give vaccine to any individual at risk who has not been immunized during the current season, even after influenza activity has been documented in the community.

#### **Recommended recipients (see Table 1)**

Current influenza vaccines approved for use 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 child  $\geq$  6 months of age, adolescent, or adult for whom contraindications are not present.

**To reduce the morbidity and mortality associated with influenza and the impact of illness in our communities, immunization programs should focus on those at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services.** These groups remain the priority for influenza vaccination programs. However, significant morbidity and societal costs are also

que élevé de complications liées à la grippe, à celles qui pourraient leur transmettre la grippe et à celles qui fournissent des services communautaires essentiels. Il encourage néanmoins la vaccination annuelle de tous les Canadiens.

Le choix des souches virales à inclure dans le vaccin élaboré chaque année se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches actuelles et émergentes. **Le CCNI recommande que le vaccin trivalent pour la saison 2006-2007 au Canada contienne des souches de virus apparentés à A/New Caledonia/20/99(H1N1), à A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) et à B/Malaysia/2506/2004.** Les fabricants de vaccins peuvent préférer utiliser des souches équivalentes sur le plan antigénique, en raison de leurs propriétés de croissance. Ainsi, la souche A/Hiroshima/52/2005 est équivalente à la souche A/Wisconsin/67/2005. Le vaccin qui sera commercialisé au Canada pour la saison grippale 2006-2007 contient les antigènes des virus A/New Caledonia/20/99(H1N1), soit A/Hiroshima/52/2005(H3N2) ou A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), et B/Malaysia/2506/2004.

Le vaccin contre la grippe doit être administré chaque année pour offrir une protection optimale. En raison de la dérive antigénique continue du virus, il faut modifier chaque année le vaccin en fonction des souches les plus courantes en circulation afin de protéger la population contre de nouvelles infections. Il y a eu une bonne correspondance antigénique entre les souches vaccinales recommandées par l'OMS et les souches épidémiques pour 12 des 15 saisons grippales (80 %) entre 1982-1983 et 1996-1997<sup>(15)</sup>. Lorsque la correspondance est adéquate, la vaccination contre la grippe prévient la grippe confirmée en laboratoire chez environ 70 % ou plus des sujets en bonne santé<sup>(16,17)</sup>. Chez les personnes âgées qui vivent dans un établissement, la vaccination prévient la pneumonie, l'admission à l'hôpital et le décès par pneumonie (efficacité du vaccin de 42 % à 46 %) ou par toute autre cause (efficacité du vaccin de 60 %) <sup>(18)</sup>.

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, sur la nécessité de profiter du contact entre les soignants et les patients pour vacciner ces derniers ainsi que sur les questions ayant trait aux programmes. Pour obtenir d'autres conseils concernant le moment indiqué pour les programmes de vaccination, on peut consulter les médecins hygiénistes locaux. Les travailleurs de la santé doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité.

#### **Personnes pour qui le vaccin est recommandé (voir le tableau 1)**

Les vaccins contre la grippe homologués actuellement au Canada sont immunogènes et sûrs, et n'entraînent que des effets secondaires minimes (voir Effets secondaires et Contre-indications et précautions). Le vaccin contre la grippe peut être administré à tous les enfants de  $\geq$  6 mois, adolescents et adultes en bonne santé pour qui il n'existe aucune contre-indication.

**Pour que les programmes d'immunisation puissent réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe ainsi que l'impact de la maladie dans les collectivités, ils doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui fournissent des services communautaires essentiels.** Ces personnes demeurent la cible prioritaire des programmes de vaccination contre la grippe. Toutefois, la grippe saisonnière et ses complications qui frappent les personnes qui ne

associated with seasonal influenza illness and its complications occurring in people who are not considered at high risk of complications (i.e. healthy children  $\geq 2$  years of age and healthy adults). For this reason, healthy children  $\geq 2$  years of age and adults should be encouraged to receive the vaccine.

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

- *Adults and children with selected chronic health conditions.* A number of chronic health conditions, if significant enough to require regular medical follow-up or hospital care, are associated with increased risk of influenza-related complications and/or lead to exacerbation of the chronic disease. These include cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, and asthma), diabetes mellitus and other metabolic diseases, cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying

sont pas considérées comme à risque de complications (enfants de  $\geq 2$  ans et adultes en bonne santé) entraînent une morbidité élevée et d'importants coûts sociaux. Pour cette raison, on se doit d'encourager les adultes et les enfants de  $\geq 2$  ans en bonne santé à se faire vacciner.

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

- *Adultes et enfants atteints de certaines affections chroniques.* Un certain nombre d'affections chroniques, si elles sont assez graves pour justifier un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers, sont associées à un risque accru de complications liées à la grippe ou pourraient entraîner une exacerbation de la maladie chronique. Parmi ces affections figurent les affections cardiaques ou pulmonaires (notamment la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique du pancréas et l'asthme), le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques, le cancer, l'immunodéficience, l'immunodépression

**Table 1. Recommended recipients of influenza vaccine**

**Tableau 1. Personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé**

<p><b>People at high risk of influenza-related complications</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adults and children with selected chronic health conditions if significant enough to require regular medical follow-up or hospital care. These high-risk conditions include the following:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, and asthma)</li> <li>■ diabetes mellitus and other metabolic diseases</li> <li>■ cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy)</li> <li>■ renal disease</li> <li>■ anemia or hemoglobinopathy</li> <li>■ conditions that compromises the management of respiratory secretions and are associated with an increased risk of aspiration</li> <li>■ children and adolescents with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid</li> </ul> </li> <li>■ People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.</li> <li>■ People <math>\geq 65</math> years of age</li> <li>■ Healthy children aged 6 to 23 months</li> </ul>	<p><b>Personnes à haut risque de complications liées à la grippe</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adultes et enfants atteints de certaines affections chroniques assez graves pour justifier un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers. Parmi ces affections à haut risque figurent :               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ les affections cardiaques ou pulmonaires (notamment la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique du pancréas et l'asthme);</li> <li>■ le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques;</li> <li>■ le cancer, l'immunodéficience, l'immunodépression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement);</li> <li>■ une néphropathie;</li> <li>■ l'anémie ou une hémoglobinopathie;</li> <li>■ les affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui sont associées à une augmentation du risque de fausse route;</li> <li>■ les affections nécessitant la prise d'acide acétylsalicylique pendant de longues périodes chez les enfants et les adolescents.</li> </ul> </li> <li>■ Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.</li> <li>■ Personnes de <math>\geq 65</math> ans</li> <li>■ Enfants en santé de 6 à 23 mois</li> </ul>
<p><b>People capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza-related complications</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Health care and other care providers in facilities and community settings who, through their activities, are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza complications.</li> <li>■ Household contacts (adults and children) of people at high risk of influenza complications, whether or not they have been immunized. These persons include household contacts of children <math>&lt; 6</math> months of age (who are at high risk of complications from influenza but for whom there is no available effective vaccine) and of children aged 6 to 23 months. Pregnant women should be immunized in their third trimester if they are expected to deliver during influenza season, as they will become household contacts of their newborn.</li> <li>■ Those providing regular child care to children aged 0 to 23 months, whether in or out of the home</li> <li>■ Those who provide services within closed or relatively closed settings to persons at high risk (e.g. crew on ships).</li> </ul>	<p><b>Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dispensateurs de soins de santé et d'autres soins dans des établissements et en milieu communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe aux sujets à risque élevé de complications.</li> <li>■ Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications grippales, que ces dernières aient été vaccinées ou non. Citons entre autres les contacts familiaux des enfants de <math>&lt; 6</math> mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour qui il n'existe actuellement aucun vaccin efficace) et des enfants de 6 à 23 mois, qu'ils soient immunisés ou pas. Les femmes enceintes devraient être vaccinées au cours du troisième trimestre de leur grossesse si leur accouchement est prévu durant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né.</li> <li>■ Personnes qui gardent régulièrement des enfants de 0 à 23 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.</li> <li>■ Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navires).</li> </ul>
<p><b>Others</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ People who provide essential community services.</li> <li>■ People in direct contact with avian-influenza-infected poultry during culling operations.</li> <li>■ Healthy persons aged 2 to 64 years, who should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups.</li> </ul>	<p><b>Autres</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.</li> <li>■ Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.</li> <li>■ Il faudrait encourager les personnes en bonne santé de 2 à 64 ans à se faire vacciner, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés.</li> </ul>

disease and/or therapy), renal disease, anemia or hemoglobinopathy, and conditions that compromise the management of respiratory secretions and are associated with an increased risk of aspiration. This category includes children and adolescents (age 6 months to 18 years) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid (because of the potential increased risk of Reye syndrome associated with influenza). Pregnant women with any of these co-morbidities are also at increased risk of the complications of influenza and should be immunized.

- *People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.* Such residents often have one or more chronic medical conditions and live in institutional environments that may facilitate spread of the disease. Studies have shown that the use of vaccine in this setting will decrease the occurrence of illness, hospital admission, pneumonia, and death.
- *People  $\geq 65$  years of age.* The risk of severe illness and death related to influenza is increased in healthy people in this age group. Vaccination is effective in preventing hospital admission and death, and results in direct health care cost savings. In a study of US national hospital discharge data, Simonsen et al. reported influenza-associated hospitalization rates of 125 to 228 per 100,000 healthy persons  $\geq 65$  years of age<sup>(19)</sup>.
- *Healthy children aged 6 to 23 months.* Children in this age group are at increased risk of influenza-associated hospitalization compared with healthy older children and young adults. Hospitalization rates in this age group have been estimated in a variety of studies to be from 90 to 1,000 admissions per 100,000 healthy children<sup>(20,21)</sup>. NACI recognizes that both the number of studies and participants in the randomized controlled trials of influenza vaccine in children in this age group are limited, that there are unanswered questions, including the unknown efficacy of vaccine in children who have not had experience with the vaccine or infection (unprimed), and that routine immunization programs in this age group may not be considered cost-effective<sup>(22,24)</sup>. NACI strongly encourages research regarding these issues. However, on the basis of existing data regarding the high incidence of influenza-associated hospitalization in healthy children  $< 24$  months, NACI recommends the inclusion of this age group among high-priority recipients of influenza vaccine.

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

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

- Health care and other care providers in facilities and community settings who, through their activities, are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza complications. This group includes regular visitors, emergency response workers, those who have contact with residents of continuing care facilities or residences, and those who provide home care for persons in high-risk groups.

(due à une maladie sous-jacente ou à un traitement), une néphropathie, l'anémie ou une hémoglobinopathie, et toute affection qui compromet l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui est associée à une augmentation du risque de fausse route. Se classent dans cette catégorie les enfants et les adolescents (de 6 mois à 18 ans) atteints d'une maladie traitée pendant de longues périodes par de l'acide acétylsalicylique (en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye à la suite d'une grippe). Les femmes enceintes atteintes d'une de ces maladies présentent également un risque accru de complications liées à la grippe et devraient être immunisées.

- *Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.* Ces sujets présentent souvent au moins un problème de santé chronique, et leur milieu de vie 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, d'hospitalisations et de cas de pneumonie ainsi qu'une diminution de la mortalité.
- *Personnes de  $\geq 65$  ans.* Le risque de maladie grave et de décès liés à la grippe est accru chez les personnes bien portantes de ce groupe d'âge. La vaccination est un moyen efficace de prévenir l'hospitalisation et le décès et entraîne, de surcroît, des économies directes au chapitre des soins de santé. Dans le cadre d'une étude des données nationales sur les congés des hôpitaux aux États-Unis, Simonsen et coll. ont fait état de taux d'hospitalisation associée à la grippe de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé de  $\geq 65$  ans<sup>(19)</sup>.
- *Enfants en santé de 6 à 23 mois.* Les enfants de ce groupe d'âge courent un plus grand risque d'être hospitalisés pour une grippe que les enfants plus âgés et les jeunes adultes bien portants. Selon les estimations de diverses études, les taux d'hospitalisation dans ce groupe d'âge varient de 90 à 1 000 admissions pour 100 000 enfants en santé<sup>(20,21)</sup>. Le CCNI reconnaît que le nombre d'études de même que le nombre de participants aux essais comparatifs randomisés portant sur la vaccination contre la grippe chez les enfants de ce groupe d'âge sont peu nombreux, qu'il y a toujours des questions sans réponse, notamment l'efficacité du vaccin chez les enfants n'ayant jamais été vaccinés ni infectés (non sensibilisés), et que les programmes d'immunisation systématique dans ce groupe d'âge pourraient ne pas être jugés rentables<sup>(22-24)</sup>. Le CCNI encourage fortement la recherche sur ces sujets. Néanmoins, en raison des données existantes indiquant une incidence élevée des hospitalisations associées à la grippe chez les enfants en santé de  $< 24$  mois, le CCNI recommande l'inclusion de ce groupe d'âge parmi les personnes qui doivent recevoir en priorité le vaccin contre la grippe.

#### **Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe.**

Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que ces sujets à risque aient été vaccinés ou non. Ce groupe comprend :

- les dispensateurs de soins de santé et d'autres soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe aux sujets à risque élevé de complications. Ce sous-groupe comprend les visiteurs réguliers, le personnel d'urgence, les personnes qui ont des contacts avec des résidents d'établissements ou de résidences de soins de longue durée et les personnes qui dispensent des soins à domicile aux sujets appartenant aux groupes à risque élevé;



- Household contacts (adults and children) of people at high risk of influenza complications, whether or not they have been immunized. This group includes household contacts of children < 6 months of age (who are at high risk of complications from influenza but for whom there is no available effective vaccine) and of children aged 6 to 23 months. Pregnant women should be immunized in their third trimester if they are expected to deliver during influenza season, as they will become household contacts of their newborn.
- Those providing regular child care to children < 24 months of age whether in or out of the home.
- Those who provide services within closed or relatively closed settings to persons at high risk (e.g. crew on ships).

#### People who provide essential community services

Vaccination for these individuals should be encouraged in order to minimize the disruption of routine activities during annual epidemics. Employers and their employees should consider yearly influenza immunization for healthy working adults, as this has been shown to decrease work absenteeism due to respiratory and other illnesses.

#### People in direct contact with avian-influenza-infected poultry during culling operations

These individuals may be at increased risk of avian influenza infection because of exposure during the culling operation<sup>(25,26)</sup>. Influenza immunization on a yearly basis for these workers is increasingly being recommended in many countries<sup>(11)</sup> with the theoretical rationale that it may prevent the infection of these individuals with human influenza strains and thus reduce the potential for human-avian reassortment of genes should such workers become coinfecting with avian influenza. Direct involvement may be defined as sufficient contact with infected poultry to allow transmission of avian virus to the exposed person. The relevant individuals include those performing the cull as well as others (such as supervising veterinarians and inspectors) who may be directly exposed to the avian virus. Note that those who are immunized with influenza vaccine just before exposure to avian influenza will not produce protective antibodies against the human vaccine strains for approximately 10 to 14 days. Antiviral prophylaxis should be used during that interval in order to prevent infection with human influenza and avian influenza during the culling operation. For further information on human health issues related to domestic avian influenza outbreaks see the PHAC guidance at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index.html> (see also the section entitled Prophylactic use of Antivirals, NACI Statement on influenza vaccination for the 2005-2006 season).

#### Further comments regarding influenza immunization

- **Immunization of healthy persons aged 2 to 64 years.** Individuals in this age group should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups. Meta-analyses of randomized controlled trials in healthy adults show that inactivated influenza vaccine is about 70% effective in preventing laboratory-confirmed influenza infections<sup>(16)</sup>. Depending on whether infection was defined by serology or culture, trials of inactivated trivalent influenza vaccine in children aged 2 to 5 years estimate vaccine efficacy to be 31% to 83%. Fifteen randomized controlled trials of healthy children aged 6 months to 19 years,

- les contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications grippales, que ces dernières aient été vaccinées ou non. Citons entre autres les contacts familiaux des enfants de < 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour qui il n'existe actuellement aucun vaccin efficace) et des enfants de 6 à 23 mois. Les femmes enceintes devraient être vaccinées au cours du troisième trimestre de leur grossesse si leur accouchement est prévu durant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né;
- les personnes qui gardent régulièrement des enfants de < 24 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur;
- les personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navires).

#### Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels

On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin que leurs activités habituelles soient le moins perturbées possible durant les épidémies annuelles. Les employeurs et leurs employés en bonne santé devraient envisager la vaccination annuelle, car il a été établi qu'elle contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres maladies.

#### Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage

Celles-ci peuvent courir un plus grand risque de grippe aviaire à cause de leur exposition durant les activités d'abattage<sup>(25,26)</sup>. Dans de nombreux pays, on recommande de plus en plus la vaccination annuelle contre la grippe de ces travailleurs<sup>(11)</sup> en invoquant le fait qu'elle pourrait prévenir l'infection de ces personnes par des souches du virus de la grippe humaine, réduisant ainsi le risque de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire advenant une co-infection par le virus de la grippe aviaire. On peut définir le contact direct comme un contact suffisant avec la volaille infectée pour que le virus aviaire puisse se transmettre à la personne exposée. Sont en contact direct les personnes qui effectuent l'abattage de même que d'autres, comme les vétérinaires qui supervisent l'opération et les inspecteurs, qui peuvent être exposés directement au virus aviaire. Il convient de noter que les anticorps protecteurs contre les souches du virus humain contenues dans le vaccin n'apparaissent pas avant 10 à 14 jours; les personnes vaccinées juste avant leur exposition à la grippe aviaire n'auront donc pas encore produit d'anticorps. Une prophylaxie antivirale pendant cet intervalle devrait être utilisée pour prévenir l'infection par les virus de la grippe humaine ou de la grippe aviaire durant l'abattage. Pour de plus amples renseignements concernant les problèmes de santé humaine liés aux éclosions nationales de grippe aviaire, consulter le document d'information de l'ASPC à l'adresse suivante : [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index\\_f.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index_f.html) (voir également la section intitulée Utilisation des antiviraux à des fins prophylactiques de la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006 du CCNI).

#### Autres commentaires concernant l'immunisation contre la grippe

- **Immunisation des personnes en santé de 2 à 64 ans.** Il faudrait encourager toute personne dans ce groupe d'âge à se faire vacciner, même si elle n'appartient pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés. D'après des méta-analyses des essais comparatifs randomisés portant sur le vaccin inactivé contre la grippe chez des adultes en santé, le vaccin peut prévenir environ 70 % des infections grippales confirmées en laboratoire<sup>(16)</sup>. Selon que la présence de l'infection a été confirmée par des épreuves sérologiques ou par une culture, les essais du vaccin inactivé trivalent contre la grippe chez des enfants de 2 à 5 ans situent l'efficacité du vaccin entre 31 % et 83 %. Quinze essais comparatifs randomisés portant sur des enfants en santé de 6 mois à 19 ans,

conducted over a period during which the recommended vaccine was both well matched and not well matched with circulating viral strains, showed a relative risk reduction in either clinical or laboratory-confirmed illness ranging from 0% to 93%<sup>(17)</sup>.

Mathematical modelling of influenza transmission in communities suggests that vaccinating schoolchildren would reduce mortality associated with influenza deaths in older adults<sup>(27,28)</sup>. In an open-labelled, non-randomized study of two US communities, vaccination of 20% to 25% of children 1.5 to 18 years of age was associated with indirect protection against medically attended respiratory illness in adults > 35 years of age<sup>(29)</sup>. Indirect protection has been demonstrated in other unblinded studies in which school-aged children have been immunized<sup>(30-32)</sup>.

In the United States, the American Academy of Family Physicians and the Advisory Committee on Immunization Practices recommend that the age of universal influenza vaccination of adults be  $\geq 50$  years of age. The primary rationale is that many persons aged 50 to 64 years have high-risk conditions such as diabetes mellitus or heart disease, yet the influenza immunization rate among US adults in this age group who have high-risk chronic medical conditions is low. The low immunization rate is a result of persons being unaware that they have a high-risk condition, of lack of health care access, or of 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 as compared with previous guidelines based on recognition of the specific high-risk conditions, and they have been found to be cost-effective in one analysis<sup>(33)</sup>.

- **Influenza vaccine in pregnancy and during lactation.** *Influenza vaccination is recommended for pregnant and breastfeeding women who are characterized by any of the conditions listed under Recommended Recipients, in particular those who have chronic health conditions or who are close contacts of high-risk persons. Pregnant women with any of the selected chronic conditions putting them at high risk of the complications associated with influenza are a priority for immunization. Influenza vaccine is safe for pregnant women at all stages of pregnancy and for breastfeeding mothers<sup>(34)</sup>. Immunization of pregnant women has the advantage of potentially protecting the fetus through transplacental antibody passage or through breast milk. Among healthy pregnant women, morbidity and mortality associated with influenza is increased during pandemics.*

Immunization of all pregnant women is recommended in the United States, where a population-based assessment of maternal and perinatal morbidity in a Tennessee Medicaid population showed a respiratory hospitalization rate of 200 per 100,000 pregnant and perinatal women without risk factors for influenza-associated complications and 100 to 6,000 per 100,000 in women with asthma, diabetes, or other high-risk conditions, but no adverse effects on perinatal outcomes<sup>(35)</sup>. A review of a large, US managed-care organization identified influenza-like illness in 8.3% of pregnant and postpartum women; 5.4% of these were severe enough to

menés au cours d'une période où la correspondance entre le vaccin recommandé et les souches virales en circulation était bonne ou moins bonne, ont montré que la réduction du risque relatif de maladie confirmée en clinique ou en laboratoire variait de 0 % à 93 %<sup>(17)</sup>.

Une modélisation mathématique de la transmission de la grippe dans les collectivités laisse croire qu'en vaccinant les enfants d'âge scolaire, on pourrait réduire la mortalité associée à la grippe chez les adultes plus âgés<sup>(27,28)</sup>. Dans le cadre d'un essai ouvert non randomisé portant sur deux collectivités américaines, la vaccination de 20 % à 25 % des enfants de 1,5 an à 18 ans a été associée à une protection indirecte contre les maladies respiratoires nécessitant des soins médicaux chez les adultes de > 35 ans<sup>(29)</sup>. La protection indirecte a été démontrée dans d'autres études ouvertes au cours desquelles des enfants d'âge scolaire ont été immunisés<sup>(30-32)</sup>.

Aux États-Unis, l'American Academy of Family Physicians et l'Advisory Committee on Immunization Practices recommandent que la vaccination antigrippale universelle des adultes se fasse à partir de l'âge de  $\geq 50$  ans. La principale justification tient à ce que de nombreuses personnes de 50 à 64 ans souffrent d'affections à haut risque, comme le diabète sucré ou une cardiopathie. Or, le taux d'immunisation antigrippale est faible chez les adultes américains de ce groupe d'âge atteints d'affections chroniques à haut risque, et ce, parce que ces personnes ne savent pas qu'elles sont atteintes d'une affection à risque élevé, qu'elles n'ont pas accès aux soins de santé ou que les travailleurs de la santé ne les immunisent pas. Il serait peut-être plus facile de joindre les personnes davantage exposées aux complications de la grippe à cause de leur état de santé en recourant à des lignes directrices fondées sur l'âge plutôt qu'à des lignes directrices axées sur la reconnaissance de certaines affections à haut risque, comme celles qui existent actuellement. D'après une étude, une telle approche serait rentable<sup>(33)</sup>.

- **Vaccination antigrippale durant la grossesse et l'allaitement.** *La vaccination contre la grippe est recommandée pour les femmes enceintes et allaitantes qui présentent l'une des caractéristiques énumérées dans la section intitulée Personnes pour qui le vaccin est recommandé, en particulier celles qui sont atteintes de troubles chroniques ou qui ont des contacts étroits avec des personnes à risque élevé. Les femmes enceintes doivent recevoir le vaccin en priorité si elles sont atteintes de l'une des affections chroniques mentionnées augmentant leur risque de complications liées à la grippe. Le vaccin antigrippal est sûr pour les femmes enceintes à tous les stades de la grossesse de même que pour les mères qui allaitent<sup>(34)</sup>. L'immunisation des femmes enceintes offre l'avantage potentiel de protéger le fœtus grâce au passage des anticorps à travers le placenta ou dans le lait maternel. Chez les femmes enceintes en bonne santé, la morbidité et la mortalité associées à la grippe augmentent durant les pandémies.*

L'immunisation de toutes les femmes enceintes est recommandée aux États-Unis, où une évaluation de la morbidité maternelle et périnatale dans une population du Tennessee inscrite à Medicaid a révélé un taux d'hospitalisation pour des problèmes respiratoires de 200 pour 100 000 femmes enceintes ou en période périnatale ne présentant aucun facteur de risque de complications liées à la grippe, et de 100 à 6 000 pour 100 000 chez les femmes atteintes d'asthme, de diabète ou d'une autre maladie associée à un risque élevé; cependant, aucun effet secondaire n'a été observé sur l'issue périnatale<sup>(35)</sup>. L'examen d'un vaste organisme américain de gestion des soins a révélé que 8,3 % des femmes enceintes et des femmes qui venaient d'accoucher présentaient un syndrome grippal; chez 5,4 % des cas, les symptômes étaient assez graves pour

require an emergency department visit or hospitalization<sup>(36)</sup>. In both studies risk increased in later pregnancy.

In another large, managed-care setting in which > 49,000 live births were followed, 4.7% of women had at least one outpatient visit for influenza-like illness. There were nine admissions for pneumonia during the influenza seasons (18.2 cases/100,000 population)<sup>(37)</sup>. A recent population-based record linkage study in Nova Scotia for the period 1990-2002 showed that in women with co-morbidities 44.9 respiratory-related hospitalizations during influenza season occurred per 10,000 women-months. Compared with themselves in a non-pregnancy year, this represents a relative risk for hospitalization of 8.5 (95% confidence interval [CI]: 5.1-13.9). Healthy third trimester women had 20 admissions for which a respiratory-related condition was the most responsible diagnosis, representing an admission rate of 1.94/10,000 women-months (adjusted relative risk = 2.4, CI: 1.2-4.9) compared with themselves in a non-influenza season. Healthy third trimester women had an overall respiratory-related admission rate of 7.36/10,000 women-months during influenza season, compared with 3.06/10,000 in a non-influenza season. Immunization rates, even of women with co-morbidities, were low (personal communication: L. Dodds and S. McNeil et al. Faculty of Medicine, Dalhousie University, 2006).

There are no randomized controlled trials to assess the efficacy of influenza vaccine in pregnancy. A retrospective review of vaccinated and non-vaccinated pregnant women in a large managed-care organization showed no difference in the occurrence of influenza-like illness or hospitalizations with principal diagnoses of influenza or pneumonia, but it was underpowered to do so since only 7% of women had been immunized<sup>(37)</sup>.

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

- **Travellers.** People with selected chronic medical conditions should be immunized as previously discussed (Table 1). Healthy persons should be encouraged to receive vaccine. Vaccines prepared specifically against strains that are predicted to circulate in the southern hemisphere are not currently available in Canada. For further information on advising travellers about influenza prevention the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel statement should be consulted<sup>(38)</sup>.

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

nécessiter une consultation aux urgences ou une hospitalisation<sup>(36)</sup>. Dans les deux études, le risque augmentait lorsque la grossesse était avancée.

Dans un autre vaste établissement de gestion des soins où on a suivi plus de > 49 000 naissances vivantes, 4,7 % des femmes se sont rendues au moins une fois dans un service de consultations externes en raison d'un syndrome grippal. Neuf hospitalisations en raison d'une pneumonie ont été enregistrées durant les saisons grippales (18,2 cas pour 100 000 habitants)<sup>(37)</sup>. Une étude en population générale, menée récemment en Nouvelle-Écosse et reposant sur le couplage des dossiers de 1990 à 2002, a révélé que chez les femmes présentant une maladie concomitante, 44,9 hospitalisations pour 10 000 femmes-mois durant la saison grippale étaient liées à des problèmes respiratoires. D'après les comparaisons effectuées avec ces mêmes femmes durant une année où elles n'étaient pas enceintes, le risque relatif d'hospitalisation se chiffre à 8,5 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 5,1-13,9). Chez les femmes en santé au troisième trimestre de grossesse, on a recensé 20 admissions de femmes dont le diagnostic principal était une affection respiratoire, ce qui représente un taux d'admission de 1,94/10 000 femmes-mois (risque relatif ajusté = 2,4, IC : 1,2-4,9) comparativement à ces mêmes femmes en dehors de la saison grippale. Toujours chez les femmes en santé dans leur troisième trimestre de grossesse, le taux global d'admission en raison de problèmes respiratoires atteignait 7,36/10 000 femmes-mois durant la saison grippale, comparativement à 3,06/10 000 en dehors de la saison grippale. Les taux d'immunisation, même chez les femmes présentant des états morbides concomitants, étaient faibles (L. Dodds et S. McNeil et coll. Faculté de médecine de l'Université Dalhousie, 2006).

Aucun essai comparatif randomisé n'a été mené pour évaluer l'efficacité du vaccin antigrippal durant la grossesse. Une étude rétrospective des femmes enceintes vaccinées et non vaccinées dans un vaste organisme de gestion des soins n'a révélé aucune différence dans l'incidence du syndrome grippal ni dans les hospitalisations associées à un diagnostic principal de grippe ou de pneumonie; cependant, la puissance statistique de l'étude était insuffisante, étant donné que 7 % des femmes seulement avaient été vaccinées<sup>(37)</sup>.

On devrait encourager les femmes en santé qui seront enceintes durant la saison grippale et qui veulent éviter la grippe à se faire vacciner durant n'importe quel trimestre de leur grossesse. Les femmes enceintes devraient être immunisées au cours du troisième trimestre si leur accouchement est prévu durant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né.

- **Voyageurs.** Les personnes atteintes de l'une des affections chroniques mentionnées au tableau 1 devraient être immunisées. Les personnes en bonne santé devraient être encouragées à se faire vacciner. Les vaccins préparés expressément contre les souches dont on prévoit qu'elles circuleront dans l'hémisphère Sud ne sont pas encore disponibles au Canada. Pour de plus amples renseignements sur les conseils aux voyageurs concernant la prévention de la grippe, il convient de consulter la déclaration du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages<sup>(38)</sup>.

Le CCNI est d'avis que pour ce qui est des programmes canadiens, les décisions concernant les moyens de joindre et de vacciner les « Personnes pour qui le vaccin est recommandé » devraient être prises par les autorités responsables de la planification et de la mise en œuvre de ces programmes.

## Immunogenicity and efficacy

Intramuscular administration of inactivated influenza vaccine results in the production of circulating IgG antibodies to the viral hemagglutinin as well as a cytotoxic T lymphocyte response. Both humoral and cell-mediated responses are thought to play a role in immunity to influenza. Anti-hemagglutinin serum antibody is a predictor of total protection (acquisition of infection) and partial protection (disease after infection). The production and persistence of antibodies after vaccination depends on several factors, including the age of the recipient, prior and subsequent exposure to antigens, and the presence of immunodeficiency states. Humoral antibody levels, which correlate with vaccine protection, are generally achieved 2 weeks after immunization, and immunity usually lasts < 1 year. However, in the elderly, antibody levels may fall below protective levels within 4 months.

Repeated annual administration of influenza vaccine has not been demonstrated to impair the immune response of the recipient to influenza virus.

The effectiveness of influenza vaccine varies, depending upon the age and immunocompetence of the vaccine recipient, the end-point studied, the incidence of infection, and the degree of similarity ("match") between the vaccine viral strain and the circulating viral strain during influenza season. With a good match, influenza vaccination has been shown to prevent influenza illness in approximately 70% to 90% of healthy children and adults, whereas a vaccine efficacy of 30% to 60% has been demonstrated when there are significant antigenic differences between circulating and vaccine viral strains.

Vaccine efficacy may be lower in certain populations (e.g. the immunocompromised, the elderly) than in healthy adults. However, the possibility of lower efficacy should not prevent immunization in those at high risk of influenza-associated morbidity since protection is still likely to occur. For example, among residents of LTCFs, effectiveness in preventing influenza illness may be relatively low (30% to 40%), but vaccination may be 50% to 60% effective in preventing hospitalization and pneumonia, and up to 85% to 95% in preventing death. Influenza vaccination can induce protective antibody levels in a substantial proportion of immunosuppressed adults and children, including transplant recipients, those with proliferative diseases of the hematopoietic and lymphatic systems, and HIV-infected patients.

It has been postulated that the routine immunization of healthy pre-school and school-age children may prevent the dissemination of the organism within communities, resulting in an overall decrease in the burden of illness in all age groups. The role of this strategy in controlling disease in those other than the vaccinee is a subject of ongoing research<sup>(39)</sup>.

## Administration of influenza vaccine

### Dosage schedule

The recommended dosage schedule and type of influenza vaccine are presented in Table 2. Influenza vaccines available in Canada are available as split-virus or inactivated subunit preparations. Two products (Vaxigrip®, Fluviral S/F®) are split virus vaccines which are treated with an organic solvent to remove surface glycoproteins, producing a split-virus resulting in reduced vaccine reactogenicity. Influvac™ is a surface antigen, trivalent, inactivated subunit vaccine, which is currently approved for use

## Immunogénicité et efficacité

L'administration intramusculaire du vaccin inactivé contre la grippe entraîne la production d'anticorps de type IgG circulants dirigés contre l'hémagglutinine virale ainsi qu'une réponse des lymphocytes T cytotoxiques. On croit que les réponses humorale et à médiation cellulaire jouent toutes deux un rôle dans l'immunité contre la grippe. Les anticorps sériques anti-hémagglutinine constituent un prédicteur de la protection totale (acquisition de l'infection) et de la protection partielle (maladie après l'infection). La production des anticorps et leur persistance après la vaccination dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge de la personne vaccinée, son exposition antérieure et postérieure aux antigènes et la présence éventuelle d'une immunodéficience. Les taux d'anticorps, qui sont corrélés à la protection vaccinale, atteignent généralement leur sommet 2 semaines après la vaccination, et l'immunité persiste généralement < 1 an. Toutefois, chez les personnes âgées, les taux d'anticorps peuvent descendre sous le seuil de protection en 4 mois.

Rien n'indique que l'administration annuelle répétée du vaccin antigrippal nuise à la réponse immunitaire contre le virus de la grippe.

L'efficacité du vaccin antigrippal varie en fonction de l'âge et de la compétence immunitaire de la personne vaccinée, du paramètre étudié, de l'incidence de l'infection et du degré de concordance entre la souche virale contenue dans le vaccin et la souche en circulation durant la saison grippale. Lorsque la concordance est bonne, le vaccin antigrippal peut prévenir la grippe chez environ 70 % à 90 % des enfants et des adultes en bonne santé; lorsque des différences importantes existent entre les souches en circulation et les souches contenues dans le vaccin, l'efficacité du vaccin est de 30 % à 60 %.

Le vaccin peut être moins efficace dans certaines populations (p. ex., personnes immunodéprimées, personnes âgées) que chez les adultes bien portants. Toutefois, cette efficacité moindre ne devrait pas empêcher la vaccination des personnes à risque élevé de morbidité associée à la grippe, vu la probabilité qu'elles soient tout de même protégées. Par exemple, chez les résidents des ESLD, la vaccination pourrait ne prévenir la grippe que chez une faible proportion des sujets vaccinés (de 30 % à 40 %), mais elle pourrait réduire le nombre de cas d'hospitalisation et de pneumonie de 50 % à 60 % et le nombre de décès de 85 % à 95 %. La vaccination contre la grippe peut induire la production d'anticorps à un taux protecteur chez une bonne partie des adultes et des enfants immunodéprimés, notamment chez les greffés, les personnes atteintes de maladies prolifératives des systèmes hématopoïétique ou lymphatique et les personnes infectées par le VIH.

Selon un principe généralement admis, l'immunisation systématique des enfants d'âge préscolaire et scolaire pourrait prévenir la dissémination du virus dans les collectivités, ce qui aurait pour effet de réduire globalement le fardeau de la maladie dans tous les groupes d'âge. L'efficacité de cette stratégie dans la prévention de la maladie chez d'autres sujets que ceux qui ont été vaccinés fait actuellement l'objet de recherches<sup>(39)</sup>.

## Administration du vaccin antigrippal

### Posologie

La posologie et le type de vaccin contre la grippe recommandés sont présentés au tableau 2. Les vaccins antigrippaux offerts au Canada sont des vaccins à virion fragmenté ou sous-unitaires inactivés. Deux produits, (Vaxigrip®, Fluviral S/F®) sont des vaccins à virion fragmenté qui ont été traités avec un solvant organique afin d'éliminer les glycoprotéines de surface et de réduire ainsi la réactogénicité du vaccin. Influvac<sup>MC</sup> est un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé contenant des antigènes de surface du virus de la grippe, qui est actuellement autorisé pour utilisation chez les

among persons  $\geq 18$  years of age. Each 0.5 mL of vaccine contains 15  $\mu\text{g}$  of hemagglutinin of each antigen.

Previously unvaccinated children  $< 9$  years of age require two doses influenza vaccine, with an interval of 4 weeks. The second dose is not needed if the child received one or more doses of vaccine during a previous influenza season.

There are no data suggesting that administration of a second dose of influenza vaccine in elderly individuals or other individuals who may have an altered immune response will boost immunity<sup>(40,41)</sup>.

Immunization with currently available influenza vaccines is not recommended for infants  $< 6$  months of age.

**Table 2. Recommended influenza vaccine dosage, by age, for the 2006-2007 season**

Age	Vaccine type	Dose (mL)	No. of doses
6-35 months	split-virus	0.25	1 or 2*
3-8 years	split-virus	0.5	1 or 2*
$\geq 9$ years	split-virus	0.5	1
$\geq 18$ years	subunit/split-virus	0.5	1

\*Previously unvaccinated children  $< 9$  years require two doses of the split-virus influenza vaccine, with an interval of 4 weeks.

Influenza vaccine should be administered intramuscularly. The deltoid muscle is the recommended site in adults and children  $\geq 12$  months of age. The anterolateral thigh is the recommended site in infants  $< 12$  months of age.

### Adverse reactions

Influenza vaccination cannot cause influenza because the vaccine does not contain live virus. Soreness at the injection site lasting up to 2 days is common in adults but rarely interferes with normal activities. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of pain at the injection site<sup>(42)</sup>. Healthy adults receiving the split-virus vaccine show no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms compared with those receiving placebo.

Split-virus influenza vaccines are safe and well tolerated in healthy children. Mild local reactions, primarily soreness at the vaccination site, occur in 7% or less of healthy children who are  $< 3$  years of age. Post-vaccination fever may be observed in 12% or less of immunized children aged 1 to 5 years.

Several influenza vaccines that are currently marketed in Canada contain minute quantities of thimerosal, which is used as a preservative<sup>(43)</sup>. One thimerosal-free vaccine (Influvac<sup>TM</sup>, Solvay Pharma), approved for persons  $\geq 18$  years of age, is available in Canada<sup>(1)</sup>. Retrospective cohort studies of large health databases have demonstrated that there is no association between childhood vaccination with thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental outcomes, including autistic-spectrum disorders. Nevertheless, in response to public concern, influenza vaccine manufacturers in Canada are currently working towards production and marketing of thimerosal-free influenza vaccines.

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

personnes de  $\geq 18$  ans. Chaque 0,5 mL du vaccin contient 15  $\mu\text{g}$  d'hémagglutinine de chaque antigène.

Les enfants de  $< 9$  ans n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir deux doses du vaccin antigrippal, à 4 semaines d'intervalle. La deuxième dose n'est pas nécessaire si l'enfant a déjà reçu une dose ou plus du vaccin pendant une saison grippale antérieure.

Rien n'indique que l'administration d'une deuxième dose du vaccin antigrippal chez les personnes âgées ou d'autres personnes dont la réponse immunitaire pourrait être faible aura pour effet de stimuler l'immunité<sup>(40,41)</sup>.

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

**Tableau 2: Posologie recommandée pour le vaccin contre la grippe, selon l'âge, pour la saison 2006-2007**

Âge	Type de vaccin	Dose (mL)	N <sup>bre</sup> de doses
6-35 mois	virion fragmenté	0,25	1 ou 2*
3-8 ans	virion fragmenté	0,5	1 ou 2*
$\geq 9$ ans	virion fragmenté	0,5	1
$\geq 18$ ans	sous-unitaire/virion fragmenté	0,5	1

\*Les enfants de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés doivent recevoir deux doses du vaccin sous-unitaire à 4 semaines d'intervalle.

L'administration intramusculaire est privilégiée. On recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde chez les adultes et les enfants de  $\geq 12$  mois et dans la région antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons de  $< 12$  mois.

### Effets secondaires

Le vaccin contre la grippe ne peut pas causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. Il se produit souvent une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à 2 jours chez les adultes, mais celle-ci perturbe rarement les activités quotidiennes. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de la douleur au point d'injection<sup>(42)</sup>. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé qui ont reçu le vaccin sous-unitaire par rapport à ceux qui ont reçu un placebo.

Les vaccins à virion fragmenté contre la grippe sont sûrs et bien tolérés chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes, surtout une sensibilité au point d'injection, sont observées chez 7 % ou moins des enfants en santé de  $< 3$  ans. Une fièvre peut se produire après la vaccination chez 12 % ou moins des enfants vaccinés de 1 à 5 ans.

Plusieurs vaccins antigrippaux actuellement vendus au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosal, qui est utilisé comme agent de conservation<sup>(43)</sup>. Un vaccin ne renfermant pas de thimérosal (Influvac<sup>MC</sup>, Solvay Pharma) est cependant approuvé au Canada pour les personnes de  $\geq 18$  ans<sup>(1)</sup>. Des études rétrospectives de cohortes faites à partir de vastes bases de données sur la santé ont montré qu'il n'existe aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et des effets neurodéveloppementaux, notamment les troubles du spectre autistique. Néanmoins, en réponse aux inquiétudes de la population, les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada s'efforcent actuellement de produire et de commercialiser des vaccins antigrippaux sans thimérosal.

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

Guillain-Barré syndrome (GBS) occurred in adults in association with the 1976 swine influenza vaccine, and evidence favours the existence of a causal relation between the vaccine and GBS during that season<sup>(44)</sup>. In an extensive review of studies since 1976, the United States Institute of Medicine concluded that the evidence is inadequate to accept or reject a causal relation between GBS in adults and influenza vaccines administered after the swine influenza vaccine program in 1976<sup>(45)</sup>.

In a Canadian study, the background incidence of GBS was estimated at 2.02 per 100,000 person-years in Ontario and 2.30 per 100,000 person-years in Quebec<sup>(46)</sup>. A variety of infectious agents, including *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and *Mycoplasma pneumoniae* have been associated with GBS<sup>(47)</sup>. It is not known whether influenza virus infection itself is associated with GBS. A retrospective review of the 1992-1993 and 1993-1994 US influenza vaccine campaigns found a risk of about 1 case per million vaccinees above background incidence<sup>(48)</sup>. It is 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 8 weeks of a previous influenza vaccination appears prudent at this time.

Influenza vaccine is not known to predispose vaccine recipients to Reye syndrome.

During the 2000-2001 influenza season, PHAC received an increased number of reports of vaccine-associated symptoms and signs that were subsequently described as oculo-respiratory syndrome (ORS)<sup>(49)</sup>. The case definition is as follows: the onset of bilateral red eyes and/or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing, hoarseness or sore throat) and/or facial swelling occurring within 24 hours of influenza immunization. The pathophysiologic mechanism underlying ORS remains unknown, but it is considered distinct from IgE-mediated allergy.

Since the 2000-2001 influenza season fewer ORS cases have been reported to PHAC. In the province of Quebec the rate of ORS per 100,000 doses distributed declined from 46.6 in 2000 to 34.2 and 20.6 in 2001 and 2002 respectively, to nine per 100,000 in 2003<sup>(50)</sup>. Surveillance for all adverse events following immunization, including ORS, is ongoing.

Approximately 5% to 34% of patients who have previously experienced ORS may have a recurrence attributable to the vaccine, but these episodes are usually milder than the original one, and vaccinees indicate willingness to be immunized in subsequent years<sup>(51)</sup>. Persons who have a recurrence of ORS upon re-vaccination do not necessarily experience further episodes with future vaccinations. Data on clinically significant adverse events do not support the preference of one vaccine product over another when re-vaccinating those who have previously experienced ORS<sup>(52,53)</sup>.

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

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été diagnostiqué chez des adultes à la suite de l'administration du vaccin contre la grippe porcine en 1976, et des données militent en faveur de l'existence d'une relation causale entre le vaccin et le SGB durant cette saison<sup>(44)</sup>. Dans le cadre d'un vaste survol des études publiées depuis 1976, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu qu'on ne dispose pas de suffisamment de données pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccination contre la grippe porcine en 1976<sup>(45)</sup>.

Dans une étude canadienne, l'incidence de base du SGB a été estimée à 2,02 cas pour 100 000 personnes-années en Ontario et à 2,30 cas pour 100 000 personnes-années au Québec<sup>(46)</sup>. Divers agents infectieux, tels que *Campylobacter jejuni*, le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr et *Mycoplasma pneumoniae*, ont été associés au SGB<sup>(47)</sup>. On ne sait pas si l'infection par le virus de la grippe est elle-même associée au SGB. D'après une étude rétrospective des campagnes américaines de vaccination contre la grippe en 1992-1993 et 1993-1994, le risque serait d'environ un cas pour 1 million de vaccinés au-dessus de l'incidence de base<sup>(48)</sup>. On ignore également si la vaccination contre la grippe augmente le risque de récurrence du syndrome chez des sujets qui en ont déjà été atteints. Il semble pour l'heure prudent d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont souffert du SGB dans les 8 semaines suivant une vaccination antérieure.

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

Durant la saison grippale 2000-2001, l'ASPC a été informée d'un nombre accru de cas de symptômes et de signes associés au vaccin, qui ont par la suite été décrits comme un syndrome oculo-respiratoire (SOR)<sup>(49)</sup>. La définition de cas est la suivante : apparition d'une rougeur oculaire bilatérale et/ou de symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge) et/ou oedème facial survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination antigrippale. Le mécanisme physiopathologique qui sous-tend le SOR n'a pas été élucidé, mais est considéré comme distinct de l'allergie médiée par les IgE.

Depuis la saison grippale 2000-2001, un plus petit nombre de cas a été signalé à l'ASPC. Au Québec, le taux de SOR pour 100 000 doses distribuées a diminué, passant de 46,6 en 2000 à 34,2 et 20,6 en 2001 et 2002, respectivement, puis à neuf en 2003<sup>(50)</sup>. La surveillance de tous les effets secondaires consécutifs à l'immunisation, y compris le SOR, se poursuit.

De 5 % à 34 % environ des patients qui ont déjà présenté un SOR peuvent connaître une récurrence à la suite de la vaccination. Toutefois, la plupart des épisodes sont moins graves que l'épisode initial, et les vaccinés sont disposés à se faire revacciner les années subséquentes<sup>(51)</sup>. Les personnes revaccinées qui souffrent de nouveau d'un SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de SOR lors d'une vaccination ultérieure. Rien n'indique dans les données sur les effets secondaires importants qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un SOR<sup>(52,53)</sup>.

Il convient de consulter le *Guide canadien d'immunisation* pour obtenir plus de détails sur l'administration du vaccin et la prise en charge des effets secondaires.

## Contraindications and precautions

**Influenza vaccine should not be given to people who have had an anaphylactic reaction to a previous dose.**

**Persons with known IgE-mediated hypersensitivity to eggs or chicken (manifested as hives, swelling of the mouth and throat, difficulty in breathing, hypotension or shock) should not be routinely vaccinated with influenza vaccine.** Egg- or chicken-allergic individuals who are at risk of complications of influenza should be evaluated by an allergy specialist, as vaccination might be possible after careful evaluation, skin testing, and graded challenge or desensitization. If such an evaluation is not possible, the risk of an allergic reaction to the vaccine must be weighed against the risk of influenza disease.

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

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

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

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

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

### Simultaneous administration of other vaccines

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

The target groups for influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines overlap considerably. Health care providers

## Contre-indications et précautions

**Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux personnes qui ont eu une réaction anaphylactique à la suite de l'administration d'une dose dans le passé.**

**Les personnes qui présentent une hypersensibilité aux œufs ou au poulet médiée par les IgE (se manifestant par de l'urticaire, un œdème de la bouche et de la gorge, une difficulté à respirer, de l'hypotension ou un état de choc) ne devraient pas recevoir systématiquement le vaccin contre la grippe.** Les personnes allergiques aux œufs ou au poulet qui présentent un risque de complications liées à la grippe devraient être évaluées par un allergologue, car la vaccination pourrait être possible après une évaluation soignée, des tests cutanés et une vaccination à doses progressives ou une désensibilisation. Si une telle évaluation est impossible, il faut soulever le risque de réaction allergique au vaccin par rapport au risque associé à la grippe.

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

Les personnes qui ont déjà eu des symptômes de SOR, y compris les symptômes du SOR grave autres que ceux des voies respiratoires inférieures (rougeur oculaire bilatérale, mal de gorge, voix rauque, œdème facial) peuvent se faire revacciner sans danger contre la grippe.

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

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

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

### Administration simultanée d'autres vaccins

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

Il y a un chevauchement considérable des groupes pour lesquels l'administration du vaccin contre la grippe et celle du vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque sont recommandées. Lorsqu'ils administrent le

should take the opportunity to vaccinate eligible persons against pneumococcal disease when influenza vaccine is given.

## Storage

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

## Strategies for reducing the impact of influenza

Vaccination is recognized as the single most effective way of preventing or attenuating influenza for those at high risk of serious illness or death from influenza infection and related complications. Influenza vaccine programs should aim to vaccinate at least 90% of eligible recipients. **Nevertheless, only 70% to 91% of LTCF residents and 20% to 40% of adults and children with chronic medical conditions receive vaccine annually. Studies of HCWs in hospitals and LTCFs have shown vaccination rates of 26% to 61%.**

Low rates of utilization are due to failure of the health care system to offer the vaccine and refusal by persons who fear adverse reactions or mistakenly believe that the vaccine is either ineffective or unnecessary. **HCWs and their employers have a duty to actively promote, implement, and comply with influenza immunization recommendations in order to decrease the risk of infection and complications in the vulnerable populations for which they care<sup>(64)</sup>.** Educational efforts aimed at HCWs and the public should address common concerns about vaccine effectiveness and adverse reactions. These include the beliefs of patients at risk, the belief that HCWs and other service providers rarely get influenza, the fear of side effects from the vaccine, and doubt about the efficacy of the vaccine.

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

- Standing-order policies in institutions allowing nurses to administer vaccine and simultaneous immunization of staff and patients in nursing homes and chronic care facilities. In these settings, increased vaccination rates are associated with a single, non-physician staff person organizing the program, having program aspects covered by written policies, and instituting a policy of obtaining consent on admission that is durable for future years.
- Vaccinating people at high risk who are being discharged from hospital or visiting the emergency department in the autumn
- Promoting influenza vaccination in clinics in which high-risk groups are seen (e.g. cancer clinics, cardiac clinics, and pulmonary clinics)
- Using community newspapers, radio, television, and “flu information lines”, and collaborating with pharmacists and specialist physicians to distribute positively framed information about the benefits and risks of influenza immunization

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

## Entreposage

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

## Stratégies visant à atténuer l’impact de la grippe

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

Les faibles taux d’utilisation tiennent au fait que le système de santé n’offre pas le vaccin et que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l’être parce qu’ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont à tort convaincus de son inefficacité ou de son inutilité. **Les TS et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement, de mettre en œuvre et de respecter les recommandations relatives à l’immunisation antigrippale afin de réduire le risque d’infection et de complications au sein des populations vulnérables dont ils s’occupent<sup>(64)</sup>.** Les programmes d’éducation à l’intention des TS et de la population devraient traiter des préoccupations courantes au sujet de l’efficacité du vaccin et des effets secondaires qu’il provoque. Celles-ci englobent les croyances des patients à risque, l’idée que les TS et d’autres fournisseurs de services ont rarement la grippe, la crainte des effets secondaires du vaccin et, enfin, les doutes quant à son efficacité.

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

- mise en place de consignes permanentes dans les établissements permettant aux infirmières d’administrer les vaccins, et vaccination simultanée du personnel et des résidents des maisons de santé et des établissements de soins de longue durée. Dans ces milieux, des taux accrus de vaccination ont été associés à un programme organisé par un seul employé non médecin, à l’existence de politiques écrites portant sur divers aspects du programme et à l’adoption d’une politique visant à obtenir au moment de l’admission un consentement valable pour les années ultérieures;
- vaccination à l’automne des personnes à risque élevé au moment de leur départ de l’hôpital ou d’une consultation aux urgences;
- promotion de la vaccination antigrippale dans les cliniques fréquentées par les groupes à risque élevé (p. ex., cliniques d’oncologie, de cardiologie et de pneumologie);
- recours aux journaux de quartier, à la radio, à la télévision et aux lignes d’information sur la grippe, et collaboration avec les pharmaciens et les médecins spécialistes pour la diffusion d’information positive sur les avantages et les risques de l’immunisation contre la grippe;



- Issuing computer-generated reminders to HCWs, mailing reminder letters to patients, or using other recall methods to identify outpatients at high risk
- Issuing patient-carried reminder cards
- Increasing accessibility of immunization clinics to staff in institutions and community-based elderly by, for example, implementing mobile programs
- Organizing activities such as vaccination fairs and competitions between institutions
- Working with multicultural groups to plan and implement effective programs
- Incorporating influenza vaccination within the provision of home health care.

### Immunization of Health Care Workers (HCW)

Transmission of influenza between infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality. Studies have demonstrated that HCWs who are ill with influenza frequently continue to work, thereby potentially transmitting the virus to both patients and co-workers. 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. 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.

For the purposes of this document we define a HCW as a person who provides direct patient care, as well as one who provides health services in an indirect fashion, such as through administrative activities in a setting where patient care is conducted. The latter group may come into close contact with patients through the sharing of common areas within facilities, such as cafeterias and waiting areas. The term “direct patient contact” is defined as activities that allow opportunities for influenza transmission between HCWs and a patient.

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

**NACI considers the provision of influenza vaccination for HCWs who have direct patient contact to be an essential component of the standard of care for the protection of their patients. HCWs who have direct patient contact should consider it their responsibility to provide the highest standard of care, which includes undergoing annual influenza vaccination. In the absence of contraindications, refusal of HCWs who have direct patient contact to be immunized against influenza implies failure in their duty of care to patients.**

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

- envoi de rappels électroniques aux TS, envoi par la poste de lettres de rappel aux patients ou utilisation d'autres méthodes de relance pour l'identification des consultants externes à risque élevé;
- distribution de cartes de rappel que les patients portent sur eux;
- amélioration de l'accès du personnel des établissements et des personnes âgées vivant dans la collectivité aux séances d'immunisation, par exemple par la mise en œuvre de programmes itinérants;
- organisation d'activités, telles que des foires de vaccination et des concours de vaccination entre établissements;
- travail auprès de différents groupes culturels en vue de la planification et de la mise en œuvre de programmes efficaces;
- intégration de la vaccination antigrippale dans les soins dispensés à domicile.

### Vaccination des travailleurs de la santé (TS)

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

Pour les besoins du présent document, un TS désigne aussi bien une personne qui dispense des soins directs aux patients qu'une personne qui fournit des services de santé de manière indirecte, par exemple qui effectue des tâches administratives dans un établissement de soins. Cette dernière catégorie de personnes peut tout de même se trouver en contact étroit avec des patients en partageant des aires communes dans les établissements, comme les cafétérias et les salles d'attente. Le terme « soins directs au patient » renvoie aux activités où la transmission de la grippe entre les TS et le patient est possible.

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. Les programmes de vaccination antigrippale à l'intention des TS pourraient également se traduire par des économies et une réduction de l'absentéisme, lesquelles dépendent de divers facteurs, tels que l'existence de mesures visant à dissuader les employés de prendre des congés de maladie, la virulence de la souche et la correspondance entre la souche infectante et la souche vaccinale.

**Le CCNI estime que l'administration du vaccin antigrippal aux TS qui ont des contacts directs avec les patients constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la protection de leurs patients. Les TS ayant des contacts directs avec les patients devraient considérer qu'ils ont la responsabilité de fournir des soins de qualité optimale, ce qui inclut une vaccination antigrippale annuelle. En l'absence de contre-indications, leur refus de se faire vacciner contre la grippe peut être assimilé à un manquement à leur obligation de diligence envers leurs patients.**

**Pour protéger les patients vulnérables durant une épidémie, il est raisonnable de les empêcher d'avoir des contacts directs avec les TS qui développent une grippe confirmée ou présumée et avec ceux qui ne sont pas vaccinés ni ne reçoivent pas un traitement prophylactique**

**Health care organizations should have policies in place to deal with this issue.**

### Prophylactic use of antivirals

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

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

There are two available classes of antiviral drugs that have been used for influenza prevention. **Because almost all influenza isolates in the most recent influenza season were resistant to amantadine, this drug is not recommended by NACI for prophylaxis against influenza for the 2006-2007 season.** This recommendation will be revisited if new information becomes available. Neuraminidase inhibitors prevent the replication of both type A and B influenza viruses by inhibiting influenza virus neuraminidase. Neuraminidase promotes the release of virus from infected cells by preventing virions from self-aggregating and binding to the surface of infected cells. Oseltamivir is a neuraminidase inhibitor that is licensed for pre- and post-exposure prophylaxis against influenza A and/or B in persons  $\geq 1$  year of age.

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

A review of randomized placebo-controlled trials among healthy adults reports that neuraminidase inhibitors are 74% effective in preventing naturally occurring cases of clinically defined influenza and 60% effective in preventing laboratory-confirmed influenza. Oseltamivir was 92% effective in preventing laboratory-confirmed clinical influenza illness in a randomized multicentre controlled trial of prophylaxis among elderly individuals in residential care; however residents with significant renal disease, hepatic dysfunction, cardiac failure, cancer, HIV infection, and history of alcohol/drug abuse were excluded. The efficacy of oseltamivir in preventing influenza in immunocompromised persons has not been established. Oseltamivir has been successfully used as prophylaxis, along with vaccination and infection control measures, to control outbreaks of influenza in nursing homes and LTCFs. In a randomized controlled trial oseltamivir was efficacious in protecting healthy household contacts of index influenza cases who were not treated. Households with pregnant or breastfeeding women, or individuals with cancer, immunosuppression, HIV infection, or chronic liver or renal disease were excluded from this study.

The emergence of oseltamivir-resistant virus during or after prophylactic use of this antiviral has not yet been noted. However, 0.33% to 18% of influenza isolates have been noted to be oseltamivir resistant during follow-up of children and adults in treatment studies.

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

**antiviral. Les organisations œuvrant dans le domaine de la santé devraient avoir en place des politiques à cet égard.**

### Usage prophylactique d'agents antiviraux

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

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

Il existe deux classes d'antiviraux auxquelles on a recours pour prévenir la grippe. **Comme la quasi-totalité des virus grippaux isolés lors de la plus récente saison grippale étaient résistants à l'amantadine, le CCNI ne recommande pas l'usage prophylactique de ce produit pour la saison grippale 2006-2007.** Cette recommandation sera revue si nous recevons de nouveaux éléments d'information à ce sujet. Les inhibiteurs de la neuraminidase préviennent la réplication des virus grippaux de types A et B en bloquant la neuraminidase du virus grippal. La neuraminidase stimule la libération des particules virales des cellules infectées en empêchant l'agrégation des virions entre eux et leur fixation à la surface des cellules infectées. L'oseltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase qui a été homologué pour le traitement prophylactique pré-exposition et post-exposition contre la grippe A et/ou B chez les personnes de  $\geq 1$  an.

Le zanamivir est un inhibiteur de la neuraminidase qui n'a pas été approuvé par Santé Canada pour un usage prophylactique, bien qu'il ait été utilisé à cette fin pour d'autres indications que celles figurant sur l'étiquette.

Un examen des essais randomisés contrôlés contre placebo chez des adultes bien portants indique que les inhibiteurs de la neuraminidase préviennent avec une efficacité de 74 % les cas naturels de grippe clinique et avec une efficacité de 60 % la grippe confirmée en laboratoire. L'oseltamivir a réussi à prévenir dans 92 % des cas la maladie clinique confirmée en laboratoire dans un essai comparatif randomisé multicentrique de la prophylaxie chez les personnes âgées vivant dans des résidences. Les résidents atteints d'une néphropathie importante, d'un trouble hépatique, d'insuffisance cardiaque, du cancer, d'une infection à VIH et ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie ont toutefois été exclus de l'étude. On n'a pas établi dans quelle mesure l'oseltamivir prévient la grippe chez les personnes immunodéprimées. Ce médicament s'est avéré efficace comme moyen prophylactique jumelé à la vaccination et à des mesures de lutte contre l'infection pour circonscrire des épidémies de grippe dans des maisons de santé et des ESLD. Dans un essai comparatif randomisé, l'oseltamivir a protégé efficacement les contacts familiaux en santé de cas index de grippe qui n'étaient pas traités. Les ménages qui comptaient des femmes enceintes ou allaitantes ou des personnes atteintes du cancer, immunodéprimées, infectées par le VIH ou souffrant d'une maladie chronique du foie ou du rein ont été exclus de cette étude.

On n'a pas encore observé l'émergence d'un virus résistant à l'oseltamivir durant ou après le traitement prophylactique par cet antiviral. De 0,33 % à 18 % des isolats grippaux se sont cependant révélés être résistants à l'oseltamivir durant le suivi d'enfants et d'adultes participant à des études de traitement.

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

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

NACI recommends that neuraminidase inhibitors may be used prophylactically in the following situations:

- **For the control of influenza outbreaks among high-risk residents of institutions.** Consultation with laboratories and the local medical health officer is important in order to determine whether the circulating strain is type A or B. Oseltamivir should be given to all residents who are not already ill with influenza, whether previously vaccinated or not, and to unvaccinated staff (see Page 14 *Contraindications and Precautions*). Prophylaxis should also be considered for HCWs, regardless of vaccination status, during outbreaks caused by influenza strains that are not well matched by the vaccine. Prophylaxis should be given until the outbreak is declared over. This date may be defined as a minimum of 8 days after the onset of the last case, based on an average 4-day period of infectiousness for the last case plus an average 4-day incubation period for those potentially exposed.
- **For prophylaxis in non-institutionalized people at high risk during an outbreak when vaccine is unavailable, contraindicated, or unlikely to be effective because of a poor match between the vaccine and the circulating viral strain.** In this case, prophylactic antiviral medication may be taken each day for the duration of influenza activity in the community. The decision as to what constitutes a “poor match” between vaccine and circulating viral strains should be based on any existing data on vaccine protectiveness during that influenza season, if available, and in consultation with the local medical health officer. Unfortunately, data on vaccine protectiveness are often not available until the season is over. NACI encourages the development of methods for the early assessment of vaccine efficacy in years in which the appearance of new circulating strains may result in reduced vaccine efficacy.

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

- **As an adjunct to late vaccination of people at high risk.** Antiviral prophylaxis may be continued for 2 weeks after appropriate vaccination is completed. For those who require two doses of vaccine (e.g. previously unvaccinated children) antiviral prophylaxis should be continued for 2 weeks after the second dose. Antiviral prophylaxis does not interfere with the antibody response to the vaccine.
- **For unvaccinated people who provide care for 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 antiviral prophylaxis. Unless there is a contraindication, they should also be immediately vaccinated against influenza. Antiviral prophylaxis should be continued until 2 weeks

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

Le CCNI recommande d'utiliser à des fins prophylactiques les inhibiteurs de la neuraminidase dans les situations suivantes :

- **Comme moyen de circonscrire les éclosions de grippe dans un établissement où vivent des sujets à risque élevé.** Il importe de consulter des laboratoires et le médecin hygiéniste local afin de déterminer si la souche en circulation est de type A ou B. L'oseltamivir devrait être administré à tous les résidents qui ne sont pas déjà atteints de la grippe, qu'ils aient été immunisés ou non, ainsi qu'aux membres du personnel non vaccinés (voir Contre-indications et précautions, à la page 17). Il faut aussi envisager une prophylaxie pour les TS, quel que soit leur statut vaccinal, durant les éclosions causées par des souches grippales qui ne correspondent pas aux souches vaccinales. Le traitement prophylactique devrait être administré jusqu'à ce que l'éclosion soit jugée terminée. On peut définir cette date de la façon suivante : au moins 8 jours après l'apparition des symptômes chez le dernier cas, compte tenu du fait que la période de contagiosité est en moyenne de 4 jours pour le dernier cas, à laquelle on ajoute une période d'incubation de 4 jours en moyenne pour les personnes possiblement exposées.
- **Comme agent prophylactique chez les personnes ne vivant pas en établissement qui sont à risque élevé pendant une éclosion, lorsque la vaccination est impossible, contre-indiquée ou risque de ne pas être efficace à cause d'une mauvaise correspondance entre le vaccin et la souche virale en circulation.** Dans ce cas, des médicaments antiviraux peuvent être pris chaque jour à des fins prophylactiques pendant toute la durée de l'activité grippale dans la collectivité. La détermination de ce qui constitue une « mauvaise correspondance » entre le vaccin et les souches virales en circulation devrait se fonder sur les données existantes, le cas échéant, concernant l'effet protecteur du vaccin durant cette saison grippale et les conseils obtenus du médecin hygiéniste local. Malheureusement, on n'a pas souvent accès à des données sur l'effet protecteur du vaccin tant que la saison n'est pas terminée. Le CCNI encourage l'élaboration de méthodes d'évaluation précoce de l'efficacité du vaccin durant les années où l'apparition de nouvelles souches peut contribuer à réduire l'efficacité du vaccin.

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

- **Comme traitement d'appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.** Une fois la vaccination terminée, la prophylaxie antivirale peut se poursuivre pendant encore 2 semaines. Les personnes qui doivent recevoir deux doses du vaccin (p. ex., les enfants qui n'ont jamais été vaccinés) doivent continuer de prendre les antiviraux pendant 2 semaines après la seconde dose. La prophylaxie antivirale n'inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.
- **Comme agent administré aux personnes non vaccinées qui s'occupent de sujets à risque élevé pendant une éclosion.** Il est raisonnable de permettre à ces personnes de travailler avec des patients à risque élevé dès qu'elles commencent un traitement prophylactique par un antiviral. À moins de contre-indications, ces personnes doivent aussi être immédiatement vaccinées contre la grippe. La prophylaxie antivirale

after the care provider has been vaccinated. These workers must be alert to the symptoms and signs of influenza, particularly within the first 48 hours after starting antiviral prophylaxis, and should be excluded from the patient care environment if these develop.

- **Antiviral post-exposure prophylaxis may be used for non-vaccinated household contacts of index influenza cases.** The secondary attack rate among family members of a household in which there is a laboratory-confirmed index case varies from 13% to 25% according to family composition, virus strain, and exposure outside the household, among other variables. Seven days of oseltamivir was 89% effective in preventing laboratory-confirmed influenza A or B among household contacts  $\geq 12$  years of age when initiated within 48 hours of symptom onset in the index case<sup>(55)</sup>. However, households containing pregnant or breastfeeding women, individuals with cancer, immunosuppression, HIV or chronic hepatic or renal disease were excluded from this study.

The diagnosis of influenza in the index case should be based on laboratory confirmation (e.g. by means of a rapid diagnostic test) or clinical parameters that have high positive predictive value in the setting of prevalent infection in the community. Studies suggest that when influenza is circulating in a community, patients with an influenza-like illness who have both cough and fever within 48 hours of symptom onset are likely to have influenza<sup>(56,57)</sup>. The presence of sore throat is suggestive of a diagnosis other than influenza.

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

Influenza vaccine provides protection against illness that may result from exposure within the family and community over a more prolonged period of time. Although it is preferred that administration occur in the fall, influenza vaccine may be given through the winter months if the vaccination opportunity was previously missed.

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

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

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

devrait se poursuivre pendant 2 semaines après la vaccination. Ces travailleurs doivent être à l'affût des symptômes et des signes de la grippe, surtout durant les 48 heures qui suivent le début de la prophylaxie antivirale. Ils doivent cesser de s'occuper des patients si de tels symptômes ou signes apparaissent.

- **Comme prophylaxie antivirale post-exposition chez les contacts familiaux de cas index de grippe.** Le taux d'attaque secondaire chez les membres de la famille d'un cas index confirmé en laboratoire varie de 13 % à 25 % selon la composition de la famille, la souche du virus, l'exposition à l'extérieur de la famille et d'autres variables. Un traitement de 7 jours par l'oseltamivir a réussi dans 89 % des cas à prévenir la survenue de la grippe A ou B confirmée en laboratoire chez les contacts familiaux de  $\geq 12$  ans lorsqu'il était amorcé dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes chez le cas index<sup>(55)</sup>. Les ménages qui comptaient des femmes enceintes ou allaitantes ou des personnes atteintes d'un cancer, immunodéprimées, infectées par le VIH ou souffrant d'une maladie chronique du foie ou du rein étaient cependant exclus de cette étude.

Le diagnostic de grippe chez le cas index devrait être confirmé en laboratoire (p. ex., à l'aide d'un test rapide de diagnostic) ou être fondé sur des paramètres cliniques qui ont une forte valeur prédictive positive quant à la prévalence de l'infection dans la collectivité. Des études semblent indiquer que lorsque le virus grippal circule dans une collectivité, les patients souffrant d'un syndrome grippal qui commencent à tousser et à avoir de la fièvre dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes risquent d'être atteints de la grippe<sup>(56-57)</sup>. Le mal de gorge évoque un autre diagnostic que la grippe.

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

Le vaccin antigrippal confère une protection plus durable contre la maladie pouvant résulter d'une exposition à l'intérieur de la famille et de la collectivité. Bien qu'il soit préférable d'administrer le vaccin à l'automne, on peut, si on a raté l'occasion de le faire auparavant, se rattraper au cours de l'hiver.

- **Comme agent prophylactique chez les personnes qui ont été exposées à la grippe aviaire.** Il faut consulter le médecin hygiéniste local. L'agent antiviral doit être choisi à la lumière des données disponibles concernant la sensibilité de la souche du virus aviaire aux agents antiviraux. Pour le moment, l'efficacité des antiviraux comme moyen de prévenir la grippe aviaire n'a cependant pas été établie. Faute d'expérience, on sait peu de choses concernant l'usage prophylactique des inhibiteurs de la neuraminidase pendant plus de 6 semaines.

Lorsqu'un traitement prophylactique est indiqué, il faut tenir compte, lorsqu'on choisit un agent antiviral, du type de souche en circulation, de l'efficacité, de la toxicité potentielle et du coût de l'agent ainsi que de la possibilité de l'administrer à une population donnée.

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

## Osetamivir

Osetamivir is available in 75 mg capsules as well as a powder that can be reconstituted into an oral suspension at 12 mg/mL. Osetamivir is not approved for use in children < 1 year of age. The recommended oral dose of osetamivir for prevention of influenza in persons  $\geq$  13 years of age is 75 mg once daily. The recommended oral dose for prevention of influenza in pediatric patients is based on body weight. For children  $\leq$  15 kg, 30 mg once a day; for children > 15 to 23 kg, 45 mg once a day; for children > 23 to 40 kg, 60 mg once a day; and for children > 40 kg, 75 mg once a day. For post-exposure prophylaxis, osetamivir should begin within 48 hours of exposure. The duration of household post-exposure prophylaxis used in a randomized controlled trial was 7 days. Consideration may be given to extending the duration of prophylaxis to up to 14 days if the index influenza case is a child or an elderly individual, as these persons may continue to shed virus for up to 14 days after onset of their illness.

No dose adjustment is necessary with a creatinine clearance above 30 mL/min. Availability of a recent result of a serum creatinine or creatinine clearance based on a 24-hour urine collection is not required before starting osetamivir prophylaxis, unless there is reason to suspect significant renal impairment. For those with a creatinine clearance of 10 to 30 mL/min, the dosage of osetamivir should be reduced to 75 mg every other day or 30 mg of suspension every day orally. No dosing recommendation is available for patients with a creatinine clearance < 10 mL/min or those undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis.

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

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

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

Co-administration of probenecid results in a two-fold increase in exposure to osetamivir carboxylate, the active metabolite of osetamivir, because of increased active anionic tubular secretion in the kidney.

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

## Amantadine

**Although amantadine is not recommended for antiviral prophylaxis this year, information is presented here in the event that susceptibility testing of the 2006-2007 strain indicates susceptibility to this drug.** Amantadine hydrochloride is an antiviral agent that interferes with the replication cycle of influenza A virus through the blocking of ion channels of the cell

## Osetamivir

L'oseltamivir est vendu en capsules de 75 mg de même que sous forme de poudre pour suspension buvable qui peut être reconstituée à 12 mg/mL. L'oseltamivir n'est pas approuvé pour les enfants de < 1 an. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les personnes de  $\geq$  13 ans est de 75 mg une fois par jour. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les enfants dépend du poids corporel. Ainsi, chez les enfants de  $\leq$  15 kg, la posologie est de 30 mg une fois par jour; chez les enfants de > 15 à 23 kg, de 45 mg une fois par jour; chez les enfants de > 23 à 40 kg, de 60 mg une fois par jour; et chez les enfants de > 40 kg, de 75 mg une fois par jour. Pour une prophylaxie post-exposition, on devrait amorcer le traitement par l'oseltamivir dans les 48 heures suivant l'exposition. La durée de la prophylaxie post-exposition chez les membres du ménage dans un essai comparatif randomisé était de 7 jours. On peut envisager de porter la durée de la prophylaxie à 14 jours si le cas index de grippe est un enfant ou une personne âgée, car ces personnes peuvent continuer d'excréter le virus pendant une période pouvant atteindre 14 jours après le début de leur maladie.

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

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

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

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

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

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

## Amantadine

**Bien qu'il ne soit pas recommandé cette année de recourir à l'amantadine comme prophylaxie antivirale, nous présentons ici des renseignements sur cet agent au cas où les épreuves de sensibilité indiqueraient une sensibilité de la souche sévissant en 2006-2007 à ce produit.** Le chlorhydrate d'amantadine est un agent antiviral qui inhibe la réplication du virus grippal de type A en bloquant les canaux ioniques de

membrane. It is not effective against influenza B. Rimantadine is a related adamantane antiviral agent that is not approved for use in Canada. It will not be discussed in this statement.

The dosage recommendations for prophylaxis against influenza A infection with amantadine are presented in Table 3, but the package insert should be read for complete information. Any adjustments for renal function should be made in addition to adjustments for age. Particular caution should be paid to dosages in those > 65 years of age, among whom some degree of renal impairment is common. Dosages may be adjusted according to calculated or laboratory-confirmed creatinine clearance. In care facilities for the elderly, serum creatinine levels measured up to 12 months previously can be safely used to estimate creatinine clearance. It should be noted that although Table 3 presents the recommended dosage schedule for amantadine prophylaxis, a few studies suggest that a prophylactic dose of 100 mg daily in those 10 to 64 years of age, as well as in children weighing > 20 kg with normal renal function, may be as effective as the recommended dose of 200 mg daily.

While use of this dosing schedule, when properly adhered to, has been effective in controlling institutional influenza A outbreaks, the intermittent dosages may be confusing. An alternative, once daily dosage regimen for persons > 65 years of age, based on renal function, is shown in Table 4. This new dosage regimen is derived from pharmacokinetic modelling, which suggests that it should be as effective and safe as the standard regimen presented in Table 3.

la membrane cellulaire. Il n'est pas efficace contre le virus de type B. La rimantadine est un agent antiviral apparenté de la classe des adamantanes qui n'est pas homologué au Canada. Nous n'en traiterons pas dans la présente déclaration.

Le tableau 3 présente la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe de type A par l'amantadine, mais pour en savoir davantage, il convient de consulter la notice qui accompagne le médicament. Tout ajustement visant à tenir compte de la fonction rénale doit être fait en plus des ajustements pour l'âge. Il faut porter une attention particulière aux posologies prescrites aux personnes âgées de > 65 ans, qui présentent souvent une certaine insuffisance rénale. La posologie peut être ajustée en fonction du taux de clairance de la créatinine calculé ou confirmé en laboratoire. Dans les établissements de soins pour personnes âgées, les taux de créatinine sérique mesurés jusqu'à 12 mois avant peuvent être utilisés en toute sécurité pour estimer la clairance de la créatinine. Il est à noter que malgré les recommandations posologiques du tableau 3 relatives à la prophylaxie par l'amantadine, quelques études donnent à penser que, chez les personnes âgées de 10 à 64 ans ainsi que chez les enfants pesant > 20 kg dont la fonction rénale est normale, une dose prophylactique de 100 mg par jour pourrait être aussi efficace que la dose recommandée de 200 mg par jour.

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 posologie de remplacement à dose quotidienne unique basée sur la fonction rénale, qui a été proposée pour les personnes de > 65 ans et plus, est présentée au tableau 4. Cette nouvelle posologie repose sur une modélisation pharmacocinétique semblant indiquer qu'elle serait aussi efficace et sûre que la posologie habituelle présentée au tableau 3.

**Table 3. Recommended amantadine hydrochloride prophylactic dosage by age and renal status**

**Tableau 3. Posologie recommandée pour la prophylaxie par le chlorhydrate d'amantadine selon l'âge et la fonction rénale**

Age		Dosage	Âge	Posologie	
<b>No renal impairment</b>			<b>Aucune insuffisance rénale connue</b>		
1-9 years*	5 mg/kg once daily, or divided, twice daily, total daily dose not to exceed 150 mg		1 à 9 ans*	5 mg/kg jour en 1 ou 2 prises, jusqu'à concurrence de 150 mg par jour	
10-64 years	200 mg once daily, or divided twice daily†‡		10 à 64 ans	200 mg/jour en 1 ou 2 prises†‡	
≥ 65 years	100 mg once daily§		≥ 65 ans	100 mg/jour§	
<b>Renal impairment</b>			<b>Insuffisance rénale</b>		
<b>Creatinine clearance (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosage for those 10-64 years</b>	<b>Dosage for those ≥ 65 years</b>	<b>Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m2)</b>	<b>Posologie pour les 10 à 64 ans</b>	<b>Posologie pour les ≥ 65 ans</b>
≥ 80 mL/min	100 mg twice daily	100 mg once daily	≥ 80 mL/min	100 mg 2 fois/jour	100 mg 1 fois/jour
60-79 mL/min	Alternating daily doses of 200 mg and 100 mg	Alternating daily doses of 100 mg and 50 mg	60 à 79 mL/min	Alternance de doses quotidiennes de 200 mg et de 100 mg	Alternance de doses quotidiennes de 100 mg et de 50 mg
40-59 mL/min	100 mg once daily	100 mg every 2 days	40 à 59 mL/min	100 mg 1 fois/jour	100 mg tous les 2 jours
30-39 mL/min	200 mg twice weekly	100 mg twice weekly	30 à 39 mL/min	200 mg 2 fois/semaine	100 mg 2 fois/semaine
20-29 mL/min	100 mg three times/week	50 mg three times weekly	20 à 29 mL/min	100 mg 3 fois/semaine	50 mg 3 fois/semaine
10-19 mL/min	Alternating weekly doses of 200 mg and 100 mg	Alternating weekly doses of 100 mg and 50 mg	10 à 19 mL/min	Alternance de doses hebdomadaires de 200 mg et de 100 mg	Alternance de doses hebdomadaires de 100 mg et de 50 mg

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

† Reduction of dosage to 100 mg/day is recommended for people with a seizure disorder, because they may be at risk of more frequent seizures when the dosage is 200 mg/day.

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

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

**Calculation of estimated creatinine clearance:**

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

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

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

† On recommande de réduire la dose à 100 mg/jour pour les personnes sujettes aux convulsions, parce qu'une dose quotidienne de 200 mg risquerait d'accroître la fréquence des convulsions.

‡ Dans le cas des enfants qui ont > 10 ans mais pèsent < 40 kg, il est recommandé d'administrer 5 mg/kg/jour, indépendamment de l'âge.

§ Cette posologie est recommandée pour réduire au minimum le risque de toxicité, la fonction rénale diminuant généralement avec l'âge et des effets secondaires ayant été signalés plus souvent chez les personnes âgées.

**Calcul de la clairance estimative de la créatinine :**

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

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

**Table 4. Proposed once daily dosing schedule for amantadine solution (10 mg/mL) in persons aged > 65 years\***

Creatinine Clearance	Initial dose (day 1)	Subsequent doses (starting day 2)
80 mL/min or greater	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 McGeer et al. and the Canadian Journal of Infectious Diseases. Daily dosing increments set at 2.5 mL to permit the use of medicine cups marked at 2.5 mL.

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

Amantadine was given for 10 days in studies of post-exposure prophylaxis among household contacts of index cases with influenza. Amantadine has been given for up to 16 weeks in pre-exposure prophylaxis studies.

In otherwise healthy young adults given amantadine prophylactically, 5% to 10% report difficulty concentrating, insomnia, lightheadedness, 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 Tables 3 and 4.** In patients with dialysis-dependent renal failure, the half-life of amantadine is 200 ± 36 hours. For patients with a creatinine clearance of < 10 mL/min who are not receiving dialysis, a dose of amantadine 100 mg orally every 3 weeks is recommended (F. Aoki: personal communication, 14 September, 2004, University of Manitoba).

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.

**Tableau 4 : Prise quotidienne proposée d'une dose unique d'amantadine en solution (10 mg/mL) chez les personnes de > 65 ans\***

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

\* Le tableau est reproduit avec la permission de McGeer et coll. et du Journal canadien des maladies infectieuses. Les doses quotidiennes augmentent par paliers de 2,5 mL de manière à permettre l'emploi de godets pour médicaments sur lesquels la mesure 2,5 mL est indiquée.

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

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

Lorsque l'amantadine a été administrée à des fins prophylactiques à des jeunes adultes en bonne santé, on a signalé 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 sont observés le plus souvent chez des sujets qui souffrent d'insuffisance rénale, de troubles convulsifs ou de certains troubles psychiatriques ainsi que chez les personnes âgées qui ont reçu un traitement prophylactique par 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; elle est éliminée complètement du plasma par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. Par conséquent, les sujets souffrant d'insuffisance rénale, particulièrement les personnes âgées, peuvent présenter des concentrations toxiques si les doses ne sont pas réduites. **La posologie recommandée pour la prophylaxie selon l'âge et la fonction rénale du sujet est indiquée aux tableaux 3 et 4.** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui sont en dialyse, la demi-vie de l'amantadine est de 200 ± 36 heures. Dans le cas des patients non dialysés dont la clairance de la créatinine est de < 10 mL/min, une dose orale d'amantadine de 100 mg toutes les 3 semaines est recommandée (F. Aoki : communication personnelle, 14 septembre 2004, Université du Manitoba).

Il convient de préciser que la clairance de la créatinine calculée est assez exacte pour ceux dont le taux est de > 40 mL/min et ceux dont la créatininémie et la masse musculaire sont stables. Cependant, le calcul est moins exact chez les patients qui ne satisfont pas à ces conditions. En particulier, les personnes âgées qui présentent une insuffisance rénale et une faible masse musculaire peuvent avoir une créatininémie qui se trouve dans la plage des valeurs normales et une clairance estimative de la créatinine qui soit 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.

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, current medications as well as the indications for amantadine use should all be considered prior to initiating this medication. Individuals who are given amantadine should be carefully monitored for side effects.

### Acknowledgment

NACI gratefully acknowledges the assistance of Francesca Reyes, Jeannette Macey, Kerri Watkins, and Yan Li, from the Public Health Agency of Canada, in the preparation of this manuscript.

### References

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Update on Influenza immunization for the 2005-2006 season*. *CCDR* 2005;31(ACS-10):1-4.
2. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Statement on influenza vaccination for the 2005-2006 season*. *CCDR* 2005; 31(ACS-6):1-32.
3. FluWatch: April 3, 2005 to April 9, 2005 (week 14). 2005. (Accessed at [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/04-05/w14\\_05/index.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/04-05/w14_05/index.html).)
4. Public Health Agency of Canada. *FluWatch: April 3, 2005 to April 9, 2005 (week 14)*. 2005.
5. Xie L, Squires SG, Macey JF. *Influenza in Canada 2004-2005 season*. *CCDR* 2006;32(6):57-74.
6. Xie L, Squires SG, Macey JF. *Influenza in Canada - 2004-2005 season*. *CCDR* 2005;32(6):57-74.
7. Interim recommendation for the use of amantadine for use in the influenza, 2006. (Accessed at [http://www.phac-aspc.gc.ca/media/advisories\\_avis/2006/statment060115.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/media/advisories_avis/2006/statment060115.html).)
8. Interim recommendation for the use of amantadine for influenza., 2006. (Accessed at [http://www.phac-aspc.gc.ca/media/advisories\\_avis/2006/statment060115.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/media/advisories_avis/2006/statment060115.html).)
9. World Health Organization. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006-2007 influenza season*. 2006.
10. Seasonal influenza activity in the world, 2006., 2006. (Accessed at <http://www.who.int/csr/disease/influenza/update/en/>.)
11. Interim Guidance for Protection of Persons Involved in U.S. Avian Influenza Outbreak Disease Control and Eradication Activities. Centers for Disease Control and Prevention, 2006. (Accessed at <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/protect-guid.htm>.)
12. EISS weekly electronic bulletin: Influenza season 2005-2006., 2006. (Accessed at [http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).)
13. H5N1 avian influenza: timeline, 2006. (Accessed at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/timeline.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/timeline.pdf).)
14. Avian influenza: significance of mutations in the H5N1 virus, 2006. (Accessed at [http://www.who.int/csr/2006\\_02\\_20/en/index.html](http://www.who.int/csr/2006_02_20/en/index.html).)

Pour éviter le risque de faire augmenter la fréquence des convulsions, il faut réduire la posologie chez les sujets atteints d'un trouble convulsif et 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, de la présence d'autres états morbides concomitants, de la prise simultanée d'autres médicaments ainsi que des indications de l'amantadine avant de mettre en route ce traitement. De plus, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler les effets secondaires.

### Remerciements

Le CCNI tient à remercier Francesca Reyes, Jeannette Macey, Kerri Watkins et Yan Li, de l'Agence de santé publique du Canada, pour leur aide dans la préparation du présent manuscrit.

### Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Mise à jour sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006*. *RMTC* 2005;31(DCC-10):1-4.
2. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006*. *RMTC* 2005;31(DCC-6)1-32.
3. Surveillance de l'influenza. Le 3 avril 2005 au 9 avril 2005 (semaine 14). 2005. (Accédé au [http://phac-aspc.gc.ca/fluwatch/04-05/w14\\_05/index.html](http://phac-aspc.gc.ca/fluwatch/04-05/w14_05/index.html).)
4. Agence de santé publique. Surveillance de l'influenza : du 3 avril 2005 ou 9 avril 2005 (semaine 14). 2005.
5. Xie L, Squires SG, Macey JF. *La grippe au Canada - saison 2004-2005*. *RMTC* 2006;32(6):57-74.
6. Xie L, Squires SG, Macey JF. *La grippe au Canada - saison 2004-2005*. *RMTC* 2006;32(6):57-74.
7. Recommandation temporaire concernant l'utilisation de l'amantadine contre la grippe, 2006. (Accès à [http://www.phac-aspc.gc.ca/media/advisories\\_avis/2006/statment060115.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/media/advisories_avis/2006/statment060115.html).)
8. Recommandation temporaire concernant l'utilisation de l'amantadine contre la grippe, 2006. (Accès à [http://www.phac-aspc.gc.ca/media/advisories\\_avis/2006/statment060115.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/media/advisories_avis/2006/statment060115.html).)
9. World Health Organization. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006-2007 influenza season*. 2006.
10. Seasonal influenza activity in the world, 2006., 2006. (Accessed at <http://www.who.int/csr/disease/influenza/update/en/>.)
11. Interim Guidance for Protection of Persons Involved in U.S. Avian Influenza Outbreak Disease Control and Eradication Activities. Centers for Disease Control and Prevention, 2006. (Accessed at <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/protect-guid.htm>.)
12. EISS weekly electronic bulletin: Influenza season 2005-2006., 2006. (Accessed at [http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).)
13. H5N1 avian influenza: timeline, 2006. (Accessed at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/timeline.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/timeline.pdf).)
14. Avian influenza: significance of mutations in the H5N1 virus, 2006. (Accessed at [http://www.who.int/csr/2006\\_02\\_20/en/index.html](http://www.who.int/csr/2006_02_20/en/index.html).)



15. Palache AM dBI, Nauta J. *Influenza immunisation. I: Influenza vaccination policies and new vaccine developments. II: Fifteen years' experience with a subunit influenza vaccine.* J Clin Research 1999;2:111-39.
  16. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults.* Cochrane Database Syst Rev 2003(4):CD001269.
  17. Langley JM, Faughnan ME. *Prevention of influenza in the general population.* CMAJ 2004;171(10):1213-22.
  18. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A et al. *Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: A systematic review.* Lancet 2005;366(9492):1165-74.
  19. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB et al. *The impact of influenza epidemics on hospitalizations.* J Infect Dis 2000;181(3):831-7.
  20. 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(4):232-9.
  21. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et al. *The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children.* N Engl J Med 2000;342(4):225-31.
  22. Jefferson T, Smith S, Demicheli V et al. *Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: Systematic review.* Lancet 2005;365(9461):773-80.
  23. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA et al. *Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: Experience from Canada.* Vaccine 2006.
  24. Hall JL, Katz BZ. *Cost of influenza hospitalization at a tertiary care children's hospital and its impact on the cost-benefit analysis of the recommendation for universal influenza immunization in children age 6 to 23 months.* J Pediatr 2005;147(6):807-11.
  25. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J et al. *Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998.* J Infect Dis 2002;185(8):1005-10.
  26. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C et al. *Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003.* J Infect Dis 2005;192(8):1318-22.
  27. Patel R, Longini IM, Jr., Halloran ME. *Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms.* J Theor Biol 2005;234(2):201-12.
  28. Longini IM, Jr., Halloran ME. *Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children.* Am J Epidemiol 2005;161(4):303-6.
  29. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA et al. *Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children.* Vaccine 2005;23(13):1540-8.
  30. Monto AS, Davenport FM, Napier JA et al. *Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren.* J Infect Dis 1970;122(1):16-25.
  31. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al. *The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza.* N Engl J Med 2001;344(12):889-96.
  32. Rudenko LG, Slepishkin AN, Monto AS et al. *Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia.* J Infect Dis 1993;168(4):881-7.
15. Palache AM dBI, Nauta J. *Influenza immunisation. I: Influenza vaccination policies and new vaccine developments. II: Fifteen years' experience with a subunit influenza vaccine.* J Clin Research 1999;2:111-39.
  16. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults.* Cochrane Database Syst Rev 2003(4):CD001269.
  17. Langley JM, Faughnan ME. *Prevention of influenza in the general population.* CMAJ 2004;171(10):1213-22.
  18. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A et coll. *Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: A systematic review.* Lancet 2005;366(9492):1165-74.
  19. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB et coll. *The impact of influenza epidemics on hospitalizations.* J Infect Dis 2000;181(3):831-7.
  20. 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(4):232-9.
  21. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et coll. *The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children.* N Engl J Med 2000;342(4):225-31.
  22. Jefferson T, Smith S, Demicheli V et coll. *Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: Systematic review.* Lancet 2005;365(9461):773-80.
  23. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA et coll. *Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: Experience from Canada.* Vaccine 2006.
  24. Hall JL, Katz BZ. *Cost of influenza hospitalization at a tertiary care children's hospital and its impact on the cost-benefit analysis of the recommendation for universal influenza immunization in children age 6 to 23 months.* J Pediatr 2005;147(6):807-11.
  25. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J et coll. *Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998.* J Infect Dis 2002;185(8):1005-10.
  26. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C et coll. *Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003.* J Infect Dis 2005;192(8):1318-22.
  27. Patel R, Longini IM, Jr., Halloran ME. *Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms.* J Theor Biol 2005;234(2):201-12.
  28. Longini IM, Jr., Halloran ME. *Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children.* Am J Epidemiol 2005;161(4):303-6.
  29. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA et coll. *Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children.* Vaccine 2005;23(13):1540-8.
  30. Monto AS, Davenport FM, Napier JA et coll. *Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren.* J Infect Dis 1970;122(1):16-25.
  31. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et coll. *The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza.* N Engl J Med 2001;344(12):889-96.
  32. Rudenko LG, Slepishkin AN, Monto AS et coll. *Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia.* J Infect Dis 1993;168(4):881-7.

33. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ et al. *The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age*. *Vaccine* 2006;24(7):1035-43.
34. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR et al. *Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy*. *Int J Epidemiol* 1973;2(3):229-35.
35. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK et al. *Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season*. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1705-12.
36. Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA et al. *Community influenza activity and risk of acute influenza-like illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women*. *Am J Epidemiol* 2006.
37. Black SB, Shinefield HR, France EK et al. *Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants*. *Am J Perinatol* 2004;21(6):333-9.
38. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *Statement on travel, influenza, and prevention*. *CCDR* 2005;30(ACS-2):1-8.
39. Fukuda K, Thompson WW, Cox N. *Vaccinating Japanese schoolchildren against influenza*. *N Engl J Med* 2001;344(25):1946-7; author reply 7-8.
40. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et al. *Influenza revaccination of elderly travelers: Antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks*. *J Infect Dis* 2001;184(2):188-91.
41. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N et al. *Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults*. *Vaccine* 2005;23(25):3294-300.
42. Aoki FY, Yassi A, Cheang M et al. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers*. *CMAJ* 1993;149(10):1425-30.
43. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Updated recommendations on the use of thimerosal-containing vaccines in Canada*. *CCDR* 2005;30(ACS-12):1-4.
44. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT et al. *An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines*. *Am J Epidemiol* 1984;119(6):841-79.
45. Stratton K, Alamario DA, Wizemann T et al. *Immunization safety review: Influenza vaccines and neurological complications*. *Ins Med Nat Academies*, 2004.
46. McLean M, Duclos P, Jacob P et al. *Incidence of Guillain-Barre syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases*. *Epidemiology* 1994;5(4):443-8.
47. Hughes RA, Cornblath DR. *Guillain-Barre syndrome*. *Lancet* 2005;366(9497):1653-66.
48. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. *The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines*. *N Engl J Med* 1998;339(25):1797-802.
49. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Supplementary statement for the 2002-2003 influenza season: Update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination*. *CCDR* 2002;28((ACS-6)):1-8.
50. De Serres G, Toth E, Menard S et al. *Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: Trends over four influenza seasons*. *Vaccine* 2005;23(28):3726-32.
33. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ et coll. *The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age*. *Vaccine* 2006;24(7):1035-43.
34. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR et coll. *Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy*. *Int J Epidemiol* 1973;2(3):229-35.
35. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK et coll. *Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season*. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1705-12.
36. Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA et coll. *Community influenza activity and risk of acute influenza-like illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women*. *Am J Epidemiol* 2006.
37. Black SB, Shinefield HR, France EK et coll. *Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants*. *Am J Perinatol* 2004;21(6):333-9.
38. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). *Déclaration sur les voyages, la grippe et la prévention*. *RMTC* 2005;30(DCC-2):1-8.
39. Fukuda K, Thompson WW, Cox N. *Vaccinating Japanese schoolchildren against influenza*. *N Engl J Med* 2001;344(25):1946-7; author reply 7-8.
40. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H et coll. *Influenza revaccination of elderly travelers: Antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks*. *J Infect Dis* 2001;184(2):188-91.
41. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N et coll. *Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults*. *Vaccine* 2005;23(25):3294-300.
42. Aoki FY, Yassi A, Cheang M et coll. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers*. *CMAJ* 1993;149(10):1425-30.
43. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Mise à jour des recommandations concernant l'utilisation de vaccins contenant du thimérosal au Canada*. *RMTC* 2005;30(DCC-12):1-4.
44. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT et coll. *An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines*. *Am J Epidemiol* 1984;119(6):841-79.
45. Stratton K, Alamario DA, Wizemann T et coll. *Immunization safety review: Influenza vaccines and neurological complications*. *Ins Med Nat Academies*, 2004.
46. McLean M, Duclos P, Jacob P et coll. *Incidence of Guillain-Barre syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases*. *Epidemiology* 1994;5(4):443-8.
47. Hughes RA, Cornblath DR. *Guillain-Barre syndrome*. *Lancet* 2005;366(9497):1653-66.
48. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et coll. *The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines*. *N Engl J Med* 1998;339(25):1797-802.
49. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration supplémentaire pour la saison grippale 2002-2003 : Le point sur le syndrome aculo-respiratoire associé aux vaccin antigrippal*. *RMTC* 2002;28(DCC-6):1-8.
50. De Serres G, Toth E, Menard S et coll. *Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: Trends over four influenza seasons*. *Vaccine* 2005;23(28):3726-32.

- |   |   |
|---|---|
| <p>51. De Serres G, Skowronski DM, Guay M et al. <i>Recurrence risk of oculorespiratory syndrome after influenza vaccination: Randomized controlled trial of previously affected persons.</i> Arch Intern Med 2004;164(20):2266-72.</p> <p>52. De Serres G, Boulianne N, Duval B et al. <i>Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: Evidence for occurrence with more than one influenza vaccine.</i> Vaccine 2003;21(19-20):2346-53.</p> <p>53. De Serres G, Grenier JL, Toth E et al. <i>The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination.</i> Vaccine 2003;21(19-20):2354-61.</p> <p>54. Orr P. <i>Influenza vaccination for health care workers: A duty of care.</i> Can J Infect Dis 2000;11(5):225-26.</p> <p>55. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. <i>Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial.</i> JAMA 2001;285(6):748-54.</p> <p>56. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et al. <i>Clinical signs and symptoms predicting influenza infection.</i> Arch Intern Med 2000;160(21):3243-7.</p> <p>57. Boivin G, Hardy I, Tellier G et al. <i>Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition.</i> Clin Infect Dis 2000;31(5):1166-9.</p> | <p>51. De Serres G, Skowronski DM, Guay M et coll. <i>Recurrence risk of oculorespiratory syndrome after influenza vaccination: Randomized controlled trial of previously affected persons.</i> Arch Intern Med 2004;164(20):2266-72.</p> <p>52. De Serres G, Boulianne N, Duval B et coll. <i>Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: Evidence for occurrence with more than one influenza vaccine.</i> Vaccine 2003;21(19-20):2346-53.</p> <p>53. De Serres G, Grenier JL, Toth E et coll. <i>The clinical spectrum of the oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination.</i> Vaccine 2003;21(19-20):2354-61.</p> <p>54. Orr P. <i>Influenza vaccination for health care workers: A duty of care.</i> Can J Infect Dis 2000;11(5):225-26.</p> <p>55. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et coll. <i>Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial.</i> JAMA 2001;285(6):748-54.</p> <p>56. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M et coll. <i>Clinical signs and symptoms predicting influenza infection.</i> Arch Intern Med 2000;160(21):3243-7.</p> <p>57. Boivin G, Hardy I, Tellier G at coll. <i>Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition.</i> Clin Infect Dis 2000;31(5):1166-9.</p> |
|---|---|

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. The Public Health Agency of 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. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Centre of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin  
Editor-in-Chief  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

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

Annual subscription: \$110 (plus applicable taxes) in Canada; \$147 (U.S.) outside Canada.

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

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41190522

© Minister of Health 2006

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. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenue 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. Pour acheter des copies du RMTC ou des suppléments au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin  
Rédactrice en chef  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à  
Rédactrice en chef  
Agence de santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
multimédias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

Abonnement annuel : 110 \$ (et frais connexes) au Canada; 147 \$ US à l'étranger.

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

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41190522

© Ministre de la Santé 2006