



Canada Communicable Disease Report

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date of Publication: 1 June 1999

Vol. 25 (ACS-2)(DCC-2)

Date de publication : 1^{er} juin 1999

An Advisory Committee Statement (ASC)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)*

STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION FOR THE 1999-2000 SEASON

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE POUR LA SAISON 1999-2000

PREAMBLE

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

INTRODUCTION

The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 1999-2000 season. The present statement also contains recent observations from global and national influenza surveillance programs, developments in influenza control, and an update concerning the use of amantadine for prophylaxis and therapy.

In Canada, two available measures can reduce the impact of influenza: immunoprophylaxis with inactivated (killed-virus) vaccine and chemoprophylaxis or therapy with an influenza-specific antiviral

* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. J. Spika (Executive Secretary), N. Armstrong (Advisory Committee Secretariat Officer), Dr. G. De Serres, Dr. P. DeWals, Dr. I. Gemmill, Dr. B. Law, Dr. M. Naus, Dr. P. Orr, Dr. W. Schlech III, Dr. B. Ward.

Liaison Members: Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. G. Delage (CPS), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. J. Livengood (CDC), Dr. N. MacDonald (CIDS), Dr. A. McCarthy (ND), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. J. Waters (ACE).

Ex-Officio Members: Dr. L. Palkonyay (LCDC), Dr. R. Pless (LCDC).

PRÉAMBULE

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

INTRODUCTION

La composition antigénique du vaccin antigrippal a été revue pour la saison 1999-2000. La présente déclaration contient également des observations récentes provenant de programmes mondiaux et nationaux de surveillance de la grippe, des innovations dans le domaine de la lutte contre la grippe et une mise à jour concernant l'usage de l'amantadine à des fins prophylactiques et thérapeutiques.

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 antiviral contre la grippe (amantadine). La

* **Membres :** D^r V. Marchessault (président), D^r J. Spika (secrétaire général), N. Armstrong (agent du secrétariat des comités consultatifs), D^r G. De Serres, D^r P. DeWals, D^r I. Gemmill, D^r B. Law, D^r M. Naus, D^r P. Orr, D^r W. Schlech III, D^r B. Ward.

Agents de liaison : D^r J. Carsley (ACSP), D^r G. Delage (SCP), D^r M. Douville-Fradet (CCE), D^r T. Freeman (CMFC), D^r J. Livengood (CDC), D^r N. MacDonald (SCMI), D^r A. McCarthy (DN), D^r J. Salzman (CCMTMV), D^r J. Waters (CCE).

Membres d'office : D^r L. Palkonyay (LLCM), D^r R. Pless (LLCM).

drug (amantadine). Vaccination of persons at high risk each year before the influenza season is currently the most effective measure for reducing the impact of influenza.

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

The 1998-1999 influenza season was characterized by peaks in activity between early to mid-January and early March. From 28 August 1998 to 19 March 1999, the Laboratory Centre for Disease Control (LCDC) received reports on 40,489 laboratory tests for respiratory viruses: 4,449 (11%) were positive for influenza virus; 3,912 (88%) were influenza type A and 537 (12%) were influenza type B. The provincial distribution of the influenza A specimens was as follows: Newfoundland (17), Nova Scotia (28), New Brunswick (57), Quebec (782), Ontario (1,506), Manitoba (179), Saskatchewan (339), Alberta (733), and British Columbia (271). The provincial distribution of the influenza type B specimens was as follows: New Brunswick (2), Quebec (24), Ontario (473), Saskatchewan (14), Alberta (10), and British Columbia (14). These results will, to some extent, reflect local testing policy and resources.

Strain characterization has been completed on 184 influenza isolates submitted to the Bureau of Microbiology, LCDC, from October 1998 to 18 March 1999; 156 (85%) were A/Sydney/5/97-like (H3N2) and 28 (15%) were B/Beijing/184/93-like. The provincial distribution of A/Sydney-like isolates was as follows: Newfoundland (3), New Brunswick (6), Quebec (35), Ontario (57), Manitoba (4), Saskatchewan (20), Alberta (23), and British Columbia (8). The provincial distribution of B/Beijing-like isolates was as follows: Quebec (3), Ontario (18), Saskatchewan (4), and Alberta (3).

Between October 1998 and February 1999, influenza activity was reported from all of the continents. During the first 2 months of this period, influenza occurred sporadically in many countries in the northern hemisphere and continued to be reported in a few countries in the southern hemisphere. Outbreaks were reported in December 1998, and by January 1999 influenza was widespread in some countries in Africa, Asia, Europe, and North America. Both influenza types A and B were common. Influenza A (H3N2) viruses predominated in some countries while influenza B viruses predominated in others. In several countries, both viruses co-circulated. The majority of influenza A (H3N2) isolates from Africa, the Americas, Asia, Europe, and Oceania were antigenically closely related to A/Sydney/5/97. Influenza B viruses from the Americas and Europe were antigenically related to B/Beijing/184/93. Influenza B viruses similar to either B/Beijing/184/93 or B/Shangdong/7/97 (a B/Beijing/243/97-like virus) continued to co-circulate in Asia (China, Japan, Singapore, and Thailand). The few laboratory-confirmed cases of influenza A (H1N1) identified and reported in Europe and North America were influenza A/Bayern/7/95-like. The majority of A (H1N1) viruses from Asia were related to A/Beijing/262/95⁽¹⁾.

vaccination annuelle des personnes à risque élevé avant la saison grippale constitue actuellement le meilleur moyen de réduire les effets de la grippe.

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

La saison grippale de 1998-1999 s'est caractérisée par deux pics d'activité, soit entre le début et la mi-janvier et le début du mois de mars. Entre le 28 août 1998 et le 19 mars 1999, le Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM) a reçu des rapports sur 40 489 analyses de laboratoire pour des virus respiratoires : 4 449 (11 %) étaient positifs pour le virus de la grippe, 3 912 (88 %) contenaient la souche de type A et 537 (12 %) la souche de type B. Les cas de grippe A se répartissent ainsi entre les provinces : Terre-Neuve (17), Nouvelle-Écosse (28), Nouveau-Brunswick (57), Québec (782), Ontario (1 506), Manitoba (179), Saskatchewan (339), Alberta (733) et Colombie-Britannique (271). Pour ce qui est des cas de grippe B, la répartition était la suivante : Nouveau-Brunswick (2), Québec (24), Ontario (473), Saskatchewan (14), Alberta (10) et Colombie-Britannique (14). Ces résultats correspondent, dans une certaine mesure, aux politiques et aux ressources locales en ce qui concerne les tests.

La caractérisation des souches a été effectuée pour 184 isolats de grippe soumis au Bureau de microbiologie, LLCM, entre octobre 1998 et le 18 mars 1999; 156 (85 %) étaient apparentés à la souche A/Sydney/5/97 (H3N2) et 28 (15 %) étaient apparentés à la souche B/Beijing/184/93. La distribution provinciale des isolats apparentés à A/Sydney s'établissait comme suit : Terre-Neuve (3), Nouveau-Brunswick (6), Québec (35), Ontario (57), Manitoba (4), Saskatchewan (20), Alberta (23) et Colombie-Britannique (8). Dans la cas des isolats apparentés à B/Beijing, elle se dessinait de la manière suivante : Québec (3), Ontario (18), Saskatchewan (4) et Alberta (3).

Entre octobre 1998 et février 1999, on a signalé la présence de la grippe sur tous les continents. Au cours des 2 premiers mois de cette période, la grippe a fait des apparitions sporadiques dans de nombreux pays de l'hémisphère nord et on a continué à en signaler la présence dans quelques pays de l'hémisphère austral. Des éclosions ont été signalées en décembre 1998 et, en janvier 1999, la grippe s'était généralisée dans un certain nombre de pays d'Afrique, d'Amérique du Nord, d'Asie et d'Europe. Les deux types de grippe étaient également répandus. Dans certains pays, ce sont les virus de type A (H3N2) qui ont prédominé alors que dans d'autres c'était plutôt le virus B. Dans plusieurs pays, les deux virus circulaient simultanément. La majorité des isolats de type A (H3N2) d'Afrique, des Amériques, d'Asie, d'Europe et d'Océanie étaient antigéniquement étroitement apparentés à A/Sydney/5/97. Les virus de type B des Amériques et de l'Europe étaient antigéniquement apparentés à B/Beijing/184/93. Les virus de type B apparentés à B/Beijing/184/93 ou à B/Shandong/7/97 (un virus semblable à B/Beijing/243/97) continuait à circuler en Asie (Chine, Japon, Singapour et Thaïlande). Les quelques cas de grippe de type A confirmés en laboratoire (H1N1) identifiés et signalés en Europe étaient apparentés à A/Bayern/7/95. La majorité des virus de type A (H1N1) provenant de l'Asie étaient apparentés à A/Beijing/262/95⁽¹⁾.

The antigenic characteristics of **current** and **emerging** influenza virus strains provide the basis for selecting the strains included in each year's vaccine. **As suggested by the World Health Organization (WHO), NACI recommends that the trivalent vaccine for the 1999-2000 season contain an A/Sydney/5/97 (H3N2)-like strain, an A/Beijing/262/95 (H1N1)-like strain, and a B/Yamanashi/166/98-like strain.**

Annual immunization is required because there is always a change in the vaccine in response to antigenic drift. As well, immunity declines in the year following vaccination. Each 0.5 mL of vaccine will contain 15 µg of hemagglutinin of each antigen. The vaccine will be available as a split-virus (chemically disrupted) preparation. Protection from the vaccine generally begins about 2 weeks after immunization and may last 6 months or longer. However, in the elderly, antibody levels fall below protective levels in 4 months or less. The recommended time for influenza immunization is from October to mid-November. However, decisions regarding the exact timing of vaccination of ambulatory and institutionalized individuals must be made based on local epidemiology, recognition of the need to use patient contacts with health-care providers as opportune moments for immunization, and programmatic issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. Health-care workers should use every opportunity to give vaccine to any individual at risk who has not been immunized during the current season, even after influenza activity has been documented in the community.

RECENT OBSERVATIONS FROM GLOBAL AND NATIONAL INFLUENZA SURVEILLANCE, AND DEVELOPMENTS IN INFLUENZA CONTROL

A global influenza surveillance and monitoring system was initiated by WHO in 1948⁽²⁾. Over 50 years later, the network involves 100 collaborating laboratories located in 82 countries, including Canada. Surveillance system data are used to make recommendations in the spring of that year regarding the three virus strains to be included in the next season's influenza vaccine. WHO is considering the feasibility of recommendations twice a year for vaccine virus strains, allowing production of vaccines that could protect individuals living in and travelling to regions with peak influenza activity between May and September.

- Active surveillance and pandemic planning were instrumental in the timely, orderly, and effective response to the outbreak of avian influenza A (H5N1) virus in humans in Hong Kong (Special Administrative Region of China) in late 1997⁽²⁾. Eighteen cases were detected, of which six died. This virus is the first avian influenza virus isolated from a human with respiratory infection⁽³⁾. No reassortment with a human or porcine influenza virus has been demonstrated in these isolates. Person-to-person transmission was not proven. Further human cases of influenza A (H5N1) have not been detected. Inefficiency in person-to-person transmission may limit the potential of influenza A (H5N1) to cause a pandemic. However, the possibility of reassortment of this virus with currently circulating human viruses underlines the need for pandemic preparedness^(4,5).
- The *Canadian Contingency Plan for Pandemic Influenza* was reviewed in 1996. Its purpose is to enhance the capacity of Canada to respond to such an event and to decrease associated mortality, morbidity, and societal disruption. The 1996 draft plan was approved by over 20 health agencies. It designates Health Canada to coordinate implementation of the plan should a pandemic occur, to maintain national influenza surveillance activities, and to secure vaccine supply. Provinces and territories will implement the other features of the plan including the delivery of vaccine to the public,

On se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches **actuelles** et **émérgentes** pour choisir les souches virales à inclure dans le vaccin élaboré chaque année. **Comme l'a suggéré l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le CCNI recommande que le vaccin trivalent pour la saison 1999-2000 contienne : A/Sydney/5/97 (H3N2), A/Beijing/262/95 (H1N1), B/Yamanashi/166/98.**

Une immunisation annuelle est nécessaire parce que le vaccin est toujours modifié en raison de la dérive antigénique. En outre, l'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination. Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contiendra 15 µg d'hémagglutinine de chacun des antigènes. Le vaccin sera offert sous forme de préparation à virus sous-unitaire (fractionné chimiquement). La protection conférée par le vaccin débute habituellement environ 2 semaines après son administration et peut durer 6 mois ou plus. Toutefois, chez les personnes âgées, le titre d'anticorps peut être insuffisant pour assurer une protection après 4 mois ou moins. Ainsi, le meilleur moment pour vacciner ces personnes est entre octobre et la mi-novembre. Toutefois, les décisions concernant le moment exact de la vaccination des patients ambulatoires et des personnes vivant en établissement doivent être fondées sur l'épidémiologie locale, la nécessité de profiter du contact entre le pourvoyeur de soins de santé pour vacciner les patients ainsi que des questions ayant trait aux programmes. D'autres conseils concernant le moment propice de la vaccination doivent être obtenus dans le cadre de consultations avec les médecins-hygiénistes locaux. Les travailleurs de la santé doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même une fois que l'activité grippale a été documentée dans la communauté.

OBSERVATIONS RÉCENTES DE LA SURVEILLANCE MONDIALE ET NATIONALE DE LA GRIPPE ET INNOVATIONS DANS LA LUTTE CONTRE LA GRIPPE

En 1948, l'OMS⁽²⁾ a mis sur pied un système mondial de surveillance de la grippe. Plus de 50 ans plus tard, le réseau compte 100 laboratoires collaborateurs dans 82 pays, dont le Canada. Les données du système de surveillance sont utilisées pour faire des recommandations au printemps de la même année concernant les trois souches virales qui seront incluses dans le vaccin antigrippal de l'année suivante. L'OMS considère la faisabilité de faire des recommandations deux fois par année, ce qui permettrait de produire des vaccins qui protégeraient les personnes qui vivent et voyagent dans des régions où l'activité grippale est à son plus fort entre les mois de mai et septembre.

- La surveillance active et la planification des pandémies ont joué un rôle dans la réponse opportune, ordonnée et efficace à l'écllosion de grippe aviaire A (H5N1) survenue chez les humains à Hong Kong (zone administrative spéciale de la Chine) à la fin de 1997⁽²⁾. Dix-huit cas ont été recensés, dont six sont décédés. Le virus H5N1 est le premier virus de la grippe aviaire isolé chez des humains atteints d'une infection des voies respiratoires⁽³⁾. Aucun réassortiment avec un virus grippal humain ou porcine n'a été observé dans ces isolats. La transmission interpersonnelle n'a pas été démontrée. D'autres cas humains de grippe A (H5N1) n'ont pas été détectés. L'inefficacité de la transmission interpersonnelle pourrait limiter la capacité du virus de type A (H5N1) de causer une pandémie. Cependant, l'éventualité d'un réassortiment de ce virus avec des virus humains actuellement en circulation fait ressortir la nécessité d'être prêt à faire face à une pandémie^(4,5).
- Le *Plan d'urgence canadien en cas de pandémie de grippe* a été revu en 1996. Il a pour objet d'améliorer la capacité du Canada de faire face à un tel événement et de réduire la mortalité, la morbidité et les perturbations sociales qui y sont associées. L'ébauche du plan de 1996 a reçu l'aval de plus de 20 organismes sanitaires. Il confie à Santé Canada les tâches de coordonner la mise en application du plan dans l'éventualité d'une pandémie, de maintenir des activités de surveillance de la grippe à l'échelle nationale et d'obtenir les stocks de vaccin nécessaires. Les provinces et les territoires mettront en oeuvre les autres volets du plan, dont l'administra-

communications management, and provision of acute care. The plan is now undergoing revision by different working groups. It is expected that a memorandum of understanding between federal, provincial, and territorial governments will be developed to address issues such as identified roles and responsibilities, as well as choosing options for vaccine and antiviral drug supply and related funding.

- Morbidity due to influenza is substantial in pre-school and school aged children. In American studies of influenza epidemics occurring from 1972 to 1981, the estimated influenza-associated hospitalization rates for children < 5 years of age (100 per 100,000 for those without high-risk conditions, ranging to 500 per 100,000 for those with high-risk conditions) was second only to the rate observed in those ≥ 65 years of age^(6,7). School-aged children have the highest attack rates during pandemic and inter-pandemic periods; they predominate among persons presenting for health care early during the influenza season, and are important disseminators of the virus in the community⁽⁷⁾.
- Amantadine is currently available in Canada for the prevention and therapy of influenza A infection. Neuraminidase inhibitors are a new class of influenza antiviral drugs which are presently undergoing testing. They are sialic acid analogues and selectively inhibit both influenza A and B viruses. Recent studies suggest that neuraminidase inhibitors may be effective in preventing infection and reducing the duration of illness when started within 48 hours of symptom onset⁽⁸⁻¹⁰⁾. These agents are not currently licensed in Canada. NACI will continue to publish updates as required on the use of influenza antiviral agents.

Recommendations for the prevention and control of influenza during the 1999-2000 influenza season follow.

RECOMMENDED RECIPIENTS

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

To reduce the morbidity and mortality associated with influenza and the impact of illness in our communities, immunization programs should focus on those at high risk for influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk for complications, and those who provide essential community services. However, those who wish to protect themselves from influenza should be encouraged to receive the vaccine even if they are not in one of these groups^(11,12).

People at high risk

- *Adults and children with chronic cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, and asthma) severe enough to require regular medical follow-up or hospital care.* Chronic cardiac and pulmonary disorders are by far the most important risk factors for influenza-related death^(13,14).
- *People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.* Such residents often have one or more of the medical conditions outlined in the first group. In addition, their institutional environment may promote spread of the disease. Studies have shown that the use of vaccine in this setting will

tion du vaccin à la population, la gestion des communications et la prestation des soins actifs. Le plan est en cours de révision par divers groupes de travail. Il est prévu qu'un protocole d'entente entre les gouvernements fédéral, provincial et territorial sera conclu de manière à faire face aux problèmes comme les rôles et les responsabilités qui ont été définis et le choix des options en ce qui concerne les approvisionnements en vaccins et en antiviraux et le financement connexe.

- La morbidité associée à la grippe est importante chez les enfants d'âge préscolaire et scolaire. Dans les études américaines portant sur les épidémies de grippe survenues entre 1972 et 1981, le taux estimatif d'hospitalisation due à la grippe chez les enfants âgés de < 5 ans (100 sur 100 000 chez ceux qui ne souffraient pas de maladies qui les mettaient à haut risque à 500 sur 100 000 chez ceux qui étaient atteints de telles maladies) venait au deuxième rang après celui observé chez les personnes âgées de ≥ 65 ans^(6,7). Les enfants d'âge scolaire ont le taux d'attaque le plus élevé pendant les pandémies et les périodes inter-pandémiques; ils figurent parmi les plus grands consommateurs de soins de santé dès le début de la saison grippale et sont d'importants propagateurs du virus dans la communauté⁽⁷⁾.
- L'amantadine est actuellement utilisée au Canada pour la prévention et le traitement des infections causées par le virus de type A. Les inhibiteurs de la neuraminidase sont une nouvelle classe d'antiviraux pour la grippe qui sont actuellement à l'étude. Il s'agit d'analogues de l'acide sialique qui inhibent sélectivement tant les virus de type A que ceux de type B. Des études récentes donnent à entendre que les inhibiteurs de la neuraminidase peuvent être efficaces tant pour la prévention de l'infection que pour la réduction de la durée de la maladie lorsque le traitement est mis en route dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes⁽⁸⁻¹⁰⁾. Ces produits ne sont pas encore homologués au Canada. Le CCNI continuera de publier des mises à jour au besoin concernant l'usage d'antiviraux contre la grippe.

Le lecteur trouvera ci-dessous les recommandations pour la prévention et la lutte contre la grippe pendant la saison 1999-2000.

GROUPES POUR QUI LE VACCIN EST RECOMMANDÉ

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

Si l'on veut réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe et les répercussions de la maladie sur nos collectivités, il faut axer les programmes d'immunisation sur les personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, celles qui sont susceptibles de leur transmettre la grippe et celles qui assurent des services communautaires essentiels. Il convient cependant d'offrir aussi le vaccin aux personnes qui veulent se protéger contre la grippe même si elles n'appartiennent à aucun de ces groupes^(11,12).

Personnes à risque élevé

- *Adultes et enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la dysplasie bronchopulmonaire, la fibrose kystique du pancréas et l'asthme) suffisamment sévères pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers.* Les maladies cardiaques et pulmonaires chroniques sont, et de loin, les facteurs de risque les plus importants de mortalité attribuable à la grippe^(13,14).
- *Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins prolongés, quel que soit leur âge.* Ces sujets présentent généralement au moins un des états énumérés pour le groupe précédent. En outre, la vie en établissement peut être propice à la propagation de la maladie. Des études ont montré que l'utilisation du vaccin dans un tel milieu entraîne une

decrease the occurrence of illness and has an even greater impact on reducing the rates of hospital admission, pneumonia, and death⁽¹⁵⁾.

- **People ≥ 65 years of age.** The risk of severe illness and death related to influenza is moderately increased in healthy people in this age group, but is not as great as in people with chronic underlying disease. Vaccination is effective in preventing hospital admission and death, and results in direct health-care cost savings⁽¹⁶⁾.
- **Adults and children with chronic conditions, such as diabetes mellitus⁽¹⁷⁾ and other metabolic diseases, cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy), renal disease, anemia, and hemoglobinopathy.** The degree of risk associated with chronic renal and metabolic diseases in children is uncertain, but this uncertainty should not preclude consideration of vaccination.
- **Children and adolescents (age 6 months to 18 years) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid.** This therapy might increase the risk of Reye syndrome after influenza⁽¹⁸⁾.
- **Persons infected with HIV.** Limited information exists regarding the frequency and severity of influenza illness among HIV-infected persons, but reports suggest that symptoms may be prolonged and the risk for complications increased for some HIV-infected persons. Because influenza can result in serious illness and complications, vaccination is a prudent precaution. However, the antibody response to vaccine may be low in persons with advanced HIV-related illnesses⁽¹⁹⁾; giving a second dose of vaccine 4 or more weeks after the first dose does not improve the immune response for these persons. A recently published study suggests improved humoral immune response to influenza antigens in HIV-infected individuals treated with highly active antiretroviral therapy, compared to controls⁽²⁰⁾. Conflicting results have been published regarding whether HIV viral load transiently increases with influenza immunization⁽²¹⁻²³⁾. Influenza immunization of HIV infected persons has not been associated with deterioration in CD4+ T-lymphocyte cell counts or progression of HIV disease.
- **People at high risk of influenza complications embarking on travel to destinations where influenza is likely to be circulating.** Immunization with the most current available vaccine may be considered for those who wish to avoid influenza while travelling to areas where influenza is likely to be circulating. In the tropics, influenza can occur throughout the year. In the southern hemisphere, peak activity occurs from April through September. In the northern hemisphere, peak activity occurs from November through March. Travel may expose individuals to situations which facilitate the transmission of influenza⁽²⁴⁻²⁶⁾. The effectiveness of the influenza immunization for travellers may vary, depending on differences between influenza strains encountered abroad and those included in the current vaccine. There is insufficient evidence at this time to advise in favour of or against routine re-immunization of travellers who were immunized in the fall, and who are subsequently travelling to regions where influenza may be circulating in the late spring and summer months.

People capable of transmitting influenza to those at high risk

People who are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk should receive annual vaccination.

baisse du nombre de cas de grippe et une diminution encore plus prononcée des taux d'hospitalisation, de pneumonie et de mortalité⁽¹⁵⁾.

- **Personnes de ≥ 65 ans.** Le risque de maladie grave et de décès liés à la grippe est modérément accru chez les personnes bien portantes de cet âge, mais il n'est pas aussi marqué que chez les sujets présentant une maladie chronique sous-jacente. La vaccination est un moyen efficace de prévenir l'hospitalisation et le décès et entraîne des économies directes dans les dépenses de santé⁽¹⁶⁾.
- **Adultes et enfants souffrant d'affections chroniques, telles que diabète sucré⁽¹⁷⁾ et autres maladies métaboliques, cancer, déficit immunitaire, immunosuppression (attribuable à une maladie sous-jacente et/ou à un traitement), néphropathie, anémie ou hémoglobinopathie.** Le degré du risque posé par la néphropathie et les maladies métaboliques chroniques chez les enfants est mal connu, mais cela ne devrait pas empêcher d'envisager une vaccination.
- **Enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) souffrant d'affections pour lesquelles un traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique est prescrit.** Ce traitement peut accentuer le risque de syndrome de Reye à la suite d'une grippe⁽¹⁸⁾.
- **Personnes infectées par le VIH.** Il existe peu d'information sur la fréquence et la gravité de la grippe chez les personnes infectées par le VIH, mais des rapports laissent entendre que les symptômes persisteraient plus longtemps et les risques de complications seraient plus grands chez certains de ces sujets. Comme le virus grippal peut entraîner une maladie et des complications graves, il est prudent de vacciner les membres de ce groupe; de cette façon, le taux d'anticorps sera suffisant pour assurer une protection chez de nombreux vaccinés. Il reste que la réponse immunitaire au vaccin peut être faible chez les sujets atteints de maladies caractéristiques des stades avancés de l'infection à VIH⁽¹⁹⁾, et l'administration d'une seconde dose ≥ 4 semaines après la première dose n'aura pas pour effet d'accroître leur réponse immunitaire. Selon les résultats d'une étude publiée récemment, il y aurait une réponse humorale améliorée aux antigènes de la grippe chez les personnes infectées par le VIH qui reçoivent un traitement antiviral très actif comparativement aux témoins⁽²⁰⁾. Des résultats contradictoires ont été publiés relativement à une hausse transitoire de la charge virale du VIH après l'immunisation contre la grippe⁽²¹⁻²³⁾. La vaccination antigrippale chez les personnes infectées par le VIH n'a pas été associée à une baisse du nombre de lymphocytes T CD4+ non plus qu'à une progression de l'infection par le VIH.
- **Personnes à risque élevé de complications grippales qui doivent se rendre dans des pays où le virus de la grippe est probablement en circulation.** Ces personnes devraient recevoir le vaccin le plus récent. Il convient peut-être de vacciner toutes les personnes qui désirent éviter de contracter la grippe pendant leur séjour là-bas. Sous les tropiques, la grippe peut sévir toute l'année. Dans l'hémisphère Sud, l'activité grippale culmine entre avril et septembre, alors que dans l'hémisphère Nord, elle atteint un sommet entre novembre et mars. Les voyages peuvent exposer les gens à des situations propices à la transmission de la grippe⁽²⁴⁻²⁶⁾. L'efficacité du vaccin administré aux voyageurs peut varier selon que les souches grippales circulant dans le pays visité diffèrent de celles incluses dans le vaccin reçu. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander ou déconseiller l'immunisation systématique des voyageurs qui ont été immunisés à l'automne et qui se rendent par la suite dans des régions où le virus grippal pourrait circuler à la fin du printemps et pendant les mois d'été.

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

Les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans.

- **Health-care workers (HCWs) and other personnel who have significant contact with people in the high-risk groups previously described.** The following groups should be vaccinated^(18,24,27,28): health-care workers in long-term care facilities, hospitals, and outpatient settings; employees of long-term care facilities who have patient contact; and those who provide services within relatively closed settings to persons at high risk (e.g. providers of home-care services, crew on ships that cater to those at high risk).
- **Household contacts (including children) of people at high risk who either cannot be vaccinated or may respond inadequately to vaccination.** Because low antibody responses to influenza vaccine may occur in some people at high risk (e.g. the elderly, people with immunodeficiency)^(19,29), annual vaccination of their household contacts may reduce the risk of influenza exposure.

People who provide essential community services

Vaccination may be considered for these individuals to minimize the disruption of routine activities in epidemics. Employers and their employees should consider yearly influenza immunization for healthy working adults as this has been shown to decrease work absenteeism from respiratory and other illnesses^(11,12,30).

RECOMMENDED USE

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

In infants < 6 months of age, influenza vaccine is less immunogenic than in infants and children aged 6 to 18 months. Therefore, immunization with currently available influenza vaccines is not recommended for infants < 6 months of age⁽³¹⁾.

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

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

Adverse reactions

Influenza vaccination cannot cause influenza because the vaccine does not contain live virus. Soreness at the injection site lasting up to 2 days is common, but rarely interferes with normal activities. Fever, malaise, and myalgia may occur within 6 to 12 hours after vaccination and last 1 to 2 days, especially in young adults who have received the whole-virus vaccine and those receiving vaccine for the first time. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of some side effects in adults⁽³²⁾. Adults receiving the split-virus vaccine showed no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms

- **Membres du personnel soignant et autres employés ayant des contacts soutenus avec des sujets à risque élevé appartenant aux groupes susmentionnés.** Les membres des groupes suivants devraient être vaccinés^(18,24,27,28) : membres du personnel soignant des établissements de soins prolongés, des hôpitaux et des cliniques externes, employés des établissements de soins prolongés ayant des contacts avec les patients et employés qui assurent des services à des personnes à risque élevé dans un milieu relativement fermé (p. ex., dispensateurs de services à domicile, membres d'équipage de navires et personnes qui vivent sous le même toit que les sujets à risque élevé).
- **Personnes (y compris les enfants) vivant sous le même toit que les sujets à risque élevé qui ne peuvent pas être vaccinés ou qui peuvent ne pas bien répondre à la vaccination.** Comme la formation d'anticorps en réponse au vaccin antigrippal peut être insuffisante chez certaines personnes à risque élevé (p. ex., les personnes âgées, les sujets présentant un déficit immunitaire)^(19,29), la vaccination annuelle peut réduire le risque d'exposition à la grippe.

Personnes assurant des services communautaires essentiels

On peut envisager des programmes de vaccination s'adressant à ces personnes afin de perturber le moins possible les activités courantes pendant une épidémie. Les employeurs et leurs employés devraient songer à se faire vacciner, car il a été établi que la vaccination annuelle contre la grippe des travailleurs adultes en bonne santé contribuait à réduire l'absentéisme associé à des maladies respiratoires et à d'autres troubles^(11,12,30).

USAGE RECOMMANDÉ

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

Le vaccin contre la grippe est moins immunogène chez les nourrissons de < 6 mois que chez ceux de 6 à 18 mois. Il n'est donc pas recommandé d'administrer les vaccins actuels contre la grippe à des nourrissons de < 6 mois⁽³¹⁾.

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

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

Effets secondaires

Le vaccin antigrippal ne peut causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. La douleur au point d'injection persiste couramment jusqu'à 2 jours, mais elle perturbe rarement les activités normales. Fièvre, malaises et myalgies peuvent se manifester dans les 6 à 12 heures suivant la vaccination et durer de 1 à 2 jours, particulièrement chez les jeunes adultes qui ont reçu le vaccin à virus entier et chez ceux qui sont vaccinés pour la première fois. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de certains effets secondaires chez les adultes⁽³²⁾. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes systémiques

compared to those receiving placebo⁽³³⁾. In children aged 2 to 12 years, fever and local reactions are no more frequent after administration of split-virus vaccine than after placebo injections. In those < 24 months of age, fever occurs more often but is seldom severe.

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

An association between Guillain-Barré syndrome (GBS) and influenza vaccination has not been documented prior to 1976^(34,35). However, the 1976-1977 A/New Jersey swine influenza vaccine was associated with a relative risk of GBS after vaccination ranging from 4.0 to 7.6⁽³⁶⁻³⁹⁾. In subsequent studies from 1978 to 1988, the relative risk of GBS after influenza vaccine was not statistically significant⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. During the 1990-1991 season, an elevated relative risk of 3.0 for GBS was demonstrated in vaccinated persons age 18 to 64 years, but not among those age ≥ 65 years⁽³⁹⁻⁴³⁾. In a recently published retrospective study of the 1992-1993 and 1993-1994 seasons in four American states⁽³⁹⁾, the relative risk of GBS occurring within 6 weeks after influenza vaccination, adjusted for age and sex, was 1.7 (95% confidence interval 1.0 to 2.8; p = 0.04), suggesting slightly more than one additional case of GBS per million persons vaccinated against influenza. Therefore the available data demonstrate that GBS associated with influenza vaccination has been observed in a minority of influenza seasons over the last two decades. Apart from the 1976-1977 swine flu season, the risk of GBS associated with influenza vaccination is small. In comparison, the morbidity and mortality associated with influenza are much greater^(6,7).

In Canada, the background incidence of GBS is estimated at just over 20 cases per million population in a study done in Ontario and Quebec⁽⁴⁴⁾. A variety of infectious agents, such as *Campylobacter jejuni*, have been associated with GBS. It is not known whether influenza virus infection itself is associated with GBS. It is also not known whether influenza vaccination is causally associated with increased risk of recurrent GBS in persons with a previous history of GBS. Avoiding subsequent influenza vaccination of persons known to have developed GBS within 6 to 8 weeks of a previous influenza vaccination appears prudent at this time.

Influenza vaccine is not known to predispose to Reye syndrome.

Please refer to the *Canadian Immunization Guide*⁽⁴⁵⁾ for further details about administration of vaccine and management of adverse events.

Contraindications and precautions

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

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

Influenza vaccine is considered safe for pregnant women at all stages of pregnancy. **Vaccination is recommended for pregnant women in high-risk groups** (see “Recommended Recipients” above). The routine immunization of otherwise healthy women in the second or third trimester of pregnancy has been recommended, primarily on the basis of case reports and observational studies, by the American Advisory Committee on Immunization^(6,46-50). A recently published retrospective case-control study of a predominantly urban

chez les adultes ayant reçu le vaccin sous-unitaire par rapport à ceux auxquels on a administré un placebo⁽³³⁾. Chez les enfants de 2 à 12 ans, la fièvre et les réactions au point d'injection ne sont pas plus fréquentes après l'administration d'un vaccin sous-unitaire qu'à la suite d'une injection de placebo. Chez les enfants de < 24 mois, la fièvre se manifeste plus souvent, mais elle est rarement forte.

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

Aucune association entre le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et le vaccin contre la grippe n'a été documentée avant 1976^(34,35). Cependant, le vaccin contre la fièvre porcine A/New Jersey de 1976-1977 était associé à un risque relatif du SGB après la vaccination variant de 4 à 7,6⁽³⁶⁻³⁹⁾. Dans des études subséquentes réalisées entre 1978 et 1988, le risque relatif de SGB après la vaccination antigrippale n'était pas statistiquement significatif⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Durant la saison 1990-1991, un risque relatif élevé de 3 de SGB a été observé chez des personnes vaccinées âgées de 18 à 64 ans, mais non chez celles qui étaient âgées de ≥ 65 ans⁽³⁹⁻⁴³⁾. Dans une étude rétrospective publiée récemment portant sur les saisons 1992-1993 et 1993-1994 dans quatre États américains⁽³⁹⁾, le risque relatif qu'un SGB survienne dans les 6 semaines suivant la vaccination antigrippale, ajusté pour tenir compte de l'âge et du sexe, s'établissait à 1,7 (intervalle de confiance à 95 % de 1,0 à 2,8; p = 0,04), ce qui correspond à légèrement plus qu'un cas additionnel de SGB par million de personnes vaccinées contre la grippe. Par conséquent, les données disponibles montrent que le SGB associé à la vaccination antigrippale n'a été observé que pendant une minorité de saisons grippales au cours des deux dernières décennies. Mise à part, la saison de grippe porcine que nous avons connue en 1976-1977, le risque de SGB associé au vaccin antigrippal est minime. Comparativement à ce risque, la morbidité et la mortalité associées à la grippe sont beaucoup plus importantes^(6,7).

Au Canada, l'incidence historique du SGB est estimée à un peu plus de 20 cas par tranche d'un million d'habitants dans une étude réalisée en Ontario et au Québec⁽⁴⁴⁾. Divers agents infectieux, comme *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ne sait pas si l'infection par le virus de la grippe est en soi associée au SGB. On ignore également s'il existe un lien causal entre la vaccination antigrippale et un risque accru de SGB récurrent chez des personnes ayant des antécédents de ce syndrome. Il semble cependant avisé d'éviter de donner de nouveau ce vaccin aux personnes qui ont développé le syndrome dans les 6 à 8 semaines suivant une vaccination antérieure.

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

Le lecteur est prié de se reporter au *Guide canadien d'immunisation*⁽⁴⁵⁾ pour avoir plus de détails sur l'administration du vaccin et la conduite à tenir en cas d'effets secondaires.

Contre-indications et mises en garde

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux sujets ayant des antécédents de réaction anaphylactique à ce vaccin ou présentant une hypersensibilité immédiate (anaphylaxie) aux oeufs qui se manifeste par de l'urticaire, un oedème de la bouche et de la gorge, une gêne respiratoire, une hypotension ou un choc.

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

Le vaccin antigrippal est considéré comme sans danger pendant la grossesse. **Il est recommandé de vacciner les femmes enceintes appartenant à des groupes à risque élevé (voir la section intitulée «Groupes pour qui le vaccin est recommandé» ci-dessus).** L'American Advisory Committee on Immunization (ACIP) a recommandé, sur la foi de rapports de cas et d'études d'observation, que les femmes en bonne santé fassent l'objet d'une immunisation systématique au deuxième et au troisième trimestre de leur grossesse^(6,46-50). Une étude rétrospective comparative publiée

and African American Medicaid population from Tennessee determined the relative risk of hospital admission between 1974 and 1993 for cardiopulmonary conditions and influenza during influenza season⁽⁵¹⁾. Hospitalization rates were compared in pregnant and non-pregnant women, controlling for chronic disease and demographic factors. The odds ratio increased in pregnant women beyond 20 weeks gestation, from 2.52 for weeks 21 to 26, to 4.67 for weeks 37 to 42. However, applying these results to the Canadian population is questionable. The degree of morbidity due to influenza in Canadian women who are pregnant has not been established, and the preventable fraction of morbidity that could potentially be achieved through the use of the influenza vaccine in this population is unknown. NACI concludes that there is insufficient evidence at this time to recommend the routine immunization of otherwise healthy Canadian women who are pregnant during influenza season.

Influenza immunization does not adversely affect the health of breast feeding mothers or their infants. Breast feeding is not a contraindication for influenza 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.

Simultaneous administration of other vaccines

The target groups for influenza and pneumococcal vaccination overlap considerably. Health-care providers should take the opportunity to vaccinate eligible persons against pneumococcal disease when influenza vaccine is given. The concurrent administration of the two vaccines at different sites does not increase the risk of side effects. Pneumococcal vaccine, however, is usually given only once, whereas influenza vaccine is given annually. Children at high risk may receive influenza vaccine at the same time but at a different site from that used for routine pediatric vaccines.

Storage

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

STRATEGIES FOR REDUCING THE IMPACT OF INFLUENZA

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

Vaccination is recognized as the single most effective way of preventing or attenuating influenza for those at high risk of serious illness or death. Influenza vaccine programs should aim to vaccinate at least 90% of eligible recipients. **Nevertheless, only 70% of long-term care facility residents and 20% to 40% of adults and children with medical conditions listed previously receive vaccine annually^(52,53).** Studies of health-care workers in hospitals and

récemment qui portait sur une population urbaine et de race noire assurée par Medicaid a déterminé le risque relatif d'être hospitalisé entre 1974 et 1993 pour des affections cardio-pulmonaires et la grippe pendant la saison grippale⁽⁵¹⁾. Les chercheurs ont comparé les taux d'hospitalisation chez les femmes enceintes et les femmes non enceintes, en tenant compte de la présence de maladies chroniques et des facteurs démographiques. Le rapport de cotes augmentait chez les femmes enceintes au-delà de la 20^e semaine de grossesse, passant de 2,52 pour les semaines 21 à 26 à 4,67 pour les semaines 37 à 42. Il serait cependant peut-être mal avisé d'appliquer ces résultats à la population canadienne. Le degré de morbidité due à la grippe chez les femmes canadiennes qui sont enceintes n'a pas été établi, et la fraction de la morbidité évitable grâce à l'usage du vaccin antigrippal dans cette population n'est pas connue. C'est pourquoi le CCNI conclut que pour l'instant on ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander l'immunisation systématique des Canadiennes qui sont enceintes pendant la saison grippale.

La vaccination antigrippale n'a pas d'effets défavorables sur la santé des femmes qui allaitent non plus que sur celle de leur bébé.

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

Administration simultanée d'autres vaccins

Les groupes principalement visés par les vaccins antigrippal et antipneumococcique se recoupent considérablement. Les professionnels de la santé devraient donc profiter de l'occasion pour vacciner les personnes admissibles contre les infections pneumococciques lors de l'administration du vaccin antigrippal. L'administration simultanée des deux vaccins à deux sites différents n'accroît pas le risque d'effets secondaires. Le vaccin antipneumococcique n'est toutefois administré normalement qu'une seule fois tandis que le vaccin antigrippal est répété chaque année. Les enfants à risque élevé peuvent recevoir le vaccin antigrippal en même temps que les vaccins du calendrier courant d'immunisation, mais l'injection doit être faite à un site différent.

Entreposage

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

STRATÉGIES VISANT À ATTÉNUER LES EFFETS DE LA GRIPPE

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

Il est reconnu que la vaccination constitue le moyen le plus efficace de prévenir ou d'atténuer la grippe chez les personnes qui pourraient autrement être atteintes d'une maladie grave ou même en mourir. Les programmes de vaccination antigrippale devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. **Néanmoins, seulement 70 % des résidents des établissements de soins prolongés et de 20 % à 40 % des adultes et des enfants souffrant des maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin**

long-term care facilities have shown vaccination rates of 26% to 61%⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

This low rate of utilization is due both to failure of the health-care system to offer the vaccine, and to refusal by persons who fear adverse reactions or mistakenly believe that the vaccine is either ineffective or unnecessary⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. **Health-care workers and their employers have a duty to actively promote, implement, and comply with influenza immunization recommendations in order to decrease the risk of infection and complications in the vulnerable populations they care for.** Educational efforts aimed at physicians and the public should address common concerns about vaccine effectiveness and adverse reactions. These include the beliefs of patients at risk, health-care workers, and other service providers that they rarely get influenza, the fear of side effects from the vaccine, and doubt about the efficacy of the vaccine.

The advice of a health-care provider is often a very important factor affecting whether a person is immunized or not⁽⁵⁹⁾. Most people at high risk are already under medical care and should be vaccinated during regular fall visits. Strategies to improve coverage include^(54,58,60-64)

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

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF AMANTADINE

Amantadine hydrochloride is an antiviral agent that interferes with the replication cycle of type A (but not type B) influenza viruses. Recommendations for its use in prophylaxis and treatment follow.

Prophylaxis

The only drug currently approved in Canada for the specific prophylaxis of influenza virus infections is amantadine hydrochloride.

antigrippal chaque année^(52,53). **Des études ont révélé que les taux de vaccination se situaient entre 26 % et 61 % chez les membres du personnel soignant des hôpitaux et des établissements de soins prolongés⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.**

Ce faible taux d'utilisation tient, d'une part, à ce que le système de santé n'offre pas le vaccin et, d'autre part, à ce que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont convaincus de son inefficacité ou de son inutilité⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. **Les travailleurs de la santé et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement et de mettre en oeuvre des recommandations afin de réduire le risque d'infection et de complications dans les populations vulnérables dont ils s'occupent. Ils doivent également se conformer aux recommandations.** Les programmes d'éducation à l'intention des médecins et du grand public devraient traiter des préoccupations courantes au sujet de l'efficacité du vaccin et des effets secondaires qu'il provoque. Celles-ci englobent la croyance des patients à risque, des membres du personnel soignant et d'autres fournisseurs de services qu'ils ont rarement la grippe, la crainte des effets secondaires du vaccin et enfin les doutes quant à son efficacité.

La recommandation faite par un professionnel de la santé joue souvent un rôle primordial dans la décision de se faire vacciner ou non⁽⁵⁹⁾. Comme la plupart des sujets à risque élevé sont déjà suivis régulièrement par un médecin, il y a lieu de les vacciner à l'automne, lors d'une consultation régulière. Au nombre des stratégies qui permettent d'accroître la couverture vaccinale de la population, mentionnons les suivantes^(54,58,60-64) :

- consignes permanentes permettant aux infirmiers et infirmières d'administrer les vaccins dans les établissements;
- vaccination simultanée du personnel et des résidents des maisons de santé et des établissements de soins prolongés;
- vaccination à l'automne des personnes à risque élevé quittant l'hôpital ou consultant à l'urgence;
- promotion de la vaccination antigrippale dans les cliniques fréquentées par les groupes à risque élevé (p. ex., cliniques d'oncologie, de cardiologie et de pneumologie);
- recours aux journaux de quartier, à la radio, à la télévision et aux lignes d'information sur la grippe et collaboration avec les pharmaciens et les médecins spécialistes pour la diffusion d'information positive sur les avantages et les risques de l'immunisation;
- envoi de rappels électroniques aux médecins, envoi par la poste de lettres de rappel aux patients ou utilisation d'autres méthodes de relance pour l'identification des consultants externes à risque élevé;
- distribution de cartes de rappel que le patient porte sur lui;
- amélioration de l'accès du personnel des établissements et des personnes âgées vivant dans la collectivité aux séances d'immunisation, notamment mise en oeuvre de programmes mobiles;
- organisation d'activités, telles que des foires et des concours de vaccination entre établissements;
- travail auprès de différents groupes culturels en vue de la planification et de la mise en oeuvre de programmes efficaces.

RECOMMANDATIONS QUANT À L'UTILISATION DE L'AMANTADINE

Le chlorhydrate d'amantadine est un agent antiviral qui inhibe la réplication du virus grippal de type A (mais pas du type B). Voici les recommandations concernant son utilisation à des fins prophylactiques et thérapeutiques.

Prophylaxis

Le seul médicament actuellement approuvé au Canada pour la prophylaxie spécifique des infections à virus grippal est le chlorhydrate d'amantadine. Son

It is 70% to 90% effective in preventing illness caused by type A influenza viruses but is ineffective against type B strains. Because antiviral agents taken prophylactically may prevent illness but not subclinical infection, some persons who take these drugs may still develop immune responses that will protect them when they are exposed to antigenically-related viruses in later years. However, **amantadine prophylaxis should not replace annual influenza vaccination in groups for whom vaccine is recommended.**

Amantadine prophylaxis may be used as follows:

- **For the control of influenza A outbreaks among high-risk residents of institutions. Consultation with the local medical officer of health to confirm that the circulating influenza strain is type A is essential.** Amantadine should be given to all residents, whether previously vaccinated or not, and to unvaccinated staff (see “**Precautions**” below). Recommended duration of chemoprophylaxis is for a minimum of 2 weeks, or until 1 week after the end of the outbreak.
- **As the sole agent for prophylaxis in people at high risk during an outbreak when vaccine is unavailable, contraindicated, or unlikely to be effective due to a shift in the antigenic composition of the outbreak strain.** In this case, prophylactic amantadine must be taken each day for the duration of influenza A activity in the community.
- **As an adjunct to late vaccination of people at high risk.** Amantadine should be continued for 2 weeks after appropriate vaccination is completed. For those who require two doses of vaccine (e.g. previously unvaccinated children) amantadine should be continued for 2 weeks after the second dose. Amantadine does not interfere with the antibody response to the vaccine.
- **As a supplement to vaccination in people at high risk expected to have an impaired immune response to vaccine.** This includes persons with HIV infection, especially those with advanced HIV disease. No data are available on possible interactions with other drugs used in the management of patients with HIV infection. Such patients should be monitored closely if amantadine is administered.
- **For unvaccinated people who provide care for people at high risk during an outbreak.** Amantadine prophylaxis should be continued until 2 weeks after the care provider has been vaccinated.

Amantadine may be used in the same dosage for prophylaxis of influenza A infection as is used for treatment (Table 2). However, a prophylactic dose of 100 mg daily in adults age 10 to 64 years and children weighing > 20 kg, who have normal renal function, has been shown to be as effective as the recommended dose of 200 mg daily^(18,65-71). Factors including local epidemiology, potential side effects, compliance, and cost may be considered in decisions regarding the duration of amantadine prophylaxis^(72,73).

Treatment

Amantadine has been shown to reduce the severity and shorten the duration of influenza A in healthy adults. Although there have been no well-controlled studies to demonstrate its efficacy in preventing complications in people at high risk, amantadine may be considered for those at high risk who have suspected influenza A because of the potential benefits.

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

Utilisations du chlorhydrate d'amantadine :

- **Il peut servir à circonscrire une épidémie de grippe A dans un établissement où des sujets à risque élevé sont exposés. Il est essentiel de consulter le médecin hygiéniste afin de confirmer que le virus en circulation est bien de type A.** L'amantadine doit alors être administrée à tous les résidents, qu'ils aient été immunisés ou non, ainsi qu'aux membres du personnel non immunisés (voir la section «**Mises en garde**» ci-dessous). La durée recommandée pour la chimioprophylaxie est de 2 semaines au moins ou jusqu'à 1 semaine après la fin de l'éclosion.
- **Comme seul agent prophylactique chez les personnes à risque élevé pendant une épidémie lorsque le vaccin n'est pas disponible, est contre-indiqué ou n'a guère de chances d'être efficace à cause d'une modification de la composition antigénique de la souche responsable de l'épidémie.** L'amantadine donnée en prophylaxie doit alors être prise chaque jour, aussi longtemps que sévit la grippe A dans la collectivité.
- **Il peut servir de traitement d'appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.** Une fois la vaccination dûment complétée, l'amantadine doit être prise pendant encore 2 semaines. Autrement dit, les personnes qui doivent recevoir deux doses du vaccin (p. ex., les enfants qui n'ont jamais été vaccinés) doivent continuer de prendre de l'amantadine pendant 2 semaines après la seconde dose. L'amantadine n'inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.
- **Il peut être utilisé comme supplément à la vaccination chez les sujets à risque élevé susceptibles de présenter une réponse immunitaire insuffisante au vaccin.** Il s'agit notamment des personnes infectées par le VIH, en particulier celles qui souffrent d'une maladie caractéristique des stades avancés de l'infection. On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions possibles avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement des patients atteints d'une infection à VIH. Ces derniers devraient être surveillés de près si on leur administre de l'amantadine.
- **Il peut être prescrit aux personnes non vaccinées qui s'occupent à domicile de sujets à risque élevé pendant une épidémie.** L'amantadine en prophylaxie doit leur être administrée jusqu'à 2 semaines après leur vaccination.

On peut utiliser la même posologie d'amantadine pour la prophylaxie et pour le traitement d'une infection par le virus grippal de type A (tableau 2). Cependant, une dose prophylactique de 100 mg par jour chez les adultes âgés de 10 à 64 ans et chez les enfants pesant > 20 kg, dont la fonction rénale est intacte, s'est révélée aussi efficace que la dose recommandée de 200 mg par jour^(18,65-71). On peut tenir compte de facteurs comme l'épidémiologie locale, les effets secondaires potentiels, l'observance du traitement et le coût au moment de prendre une décision concernant la durée de la prophylaxie à l'amantadine.

Traitement

On a observé que l'amantadine atténue la gravité de l'infection grippale A chez l'adulte en bonne santé et en écourte la durée. Même si aucune étude bien contrôlée n'a été faite pour en démontrer l'efficacité dans la prévention des complications chez les personnes à risque élevé, l'amantadine peut être envisagée pour les personnes chez qui l'on soupçonne une grippe A, à cause de ses bienfaits potentiels.

Amantadine should be administered within 24 to 48 hours after the onset of illness and continued until 2 days after its resolution. Amantadine-resistant influenza viruses may emerge during treatment but there is no evidence that these viruses are more virulent or transmissible than amantadine-sensitive influenza viruses. However, the consequences of widespread therapeutic use of amantadine are not known. Further research is required to assess the clinical importance of amantadine resistant influenza virus strains and strategies to prevent their emergence^(65,74).

Dosage

Dosage recommendations for treatment of influenza A infection with amantadine are presented in Table 2, but the package insert should be read for complete information. Any adjustments for renal function should be made **in addition** to adjustments for age. While the recommendations made in Table 2 are based on the majority of treatment studies, one published randomized double-blind trial demonstrated equal therapeutic efficacy for 100 mg of amantadine daily, compared to a 200 mg daily dosage, given to healthy young adult volunteers⁽⁷⁵⁾.

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

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

Calculation of estimated creatinine clearance:

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

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

L'administration du médicament doit être amorcée dans les 24 à 48 heures qui suivent l'installation de la maladie et se poursuivre jusqu'à 2 jours après sa résolution. Des virus grippaux résistants à l'amantadine peuvent apparaître pendant le traitement, mais rien n'indique que ceux-ci soient plus virulents ou se transmettent plus facilement que les virus grippaux sensibles à l'amantadine. Toutefois, les conséquences d'un usage thérapeutique généralisé de l'amantadine ne sont pas connues. Des études à ce sujet s'imposent pour évaluer l'importance de souches de virus grippal résistantes à l'amantadine ainsi que des stratégies visant à prévenir leur émergence^(65,74).

Posologie

Le tableau 2 présente la posologie recommandée pour le traitement de la grippe de type A avec l'amantadine, mais pour en savoir davantage, il convient de consulter la notice qui accompagne le médicament. Toute modification motivée par une altération de la fonction rénale doit **s'ajouter** aux ajustements pour l'âge. Bien que les recommandations figurant au tableau 2 soient fondées sur la majorité des études sur ce traitement, une étude randomisée en double insu qui a été publiée a montré une efficacité thérapeutique égale de 100 mg d'amantadine par jour comparativement à une posologie de 200 mg par jour, chez des jeunes volontaires adultes en bonne santé⁽⁷⁵⁾.

Âge	Posologie	
Aucune insuffisance rénale connue		
1 à 9 ans ^a	5 mg/kg jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 150 mg par jour	
10 à 64 ans	200 mg/jour en 1 ou 2 prises ^{b,c}	
≥ 65 ans	100 mg/jour en 1 prise ^d	
Insuffisance rénale connue		
Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Posologie pour les 10 à 64 ans	Posologie pour les ≥ 65 ans
≥ 80 mL/min	100 mg 2 fois par jour	100 mg 1 fois/jour
60-79 mL/min	Alternance de doses quotidiennes de 200 mg et de 100 mg	Alternance de doses quotidiennes de 100 mg et de 50 mg
40-59 mL/min	100 mg 1 fois/jour	100 mg tous les 2 jours
30-39 mL/min	200 mg 2 fois/semaine	100 mg 2 fois/semaine
20-29 mL/min	100 mg 3 fois/semaine	50 mg 3 fois/semaine
10-19 mL/min	Alternance de doses hebdomadaires de 200 mg et de 100 mg	Alternance de doses hebdomadaires de 100 mg et de 50 mg

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

Calcul de la clairance estimée de la créatinine :

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

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

Precautions

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

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

Amantadine is eliminated from plasma wholly by renal tubular secretion and glomerular filtration; it is not metabolized by the liver⁽⁶⁵⁾. Therefore in people with reduced renal function, particularly the elderly, toxic levels can occur if the dosage is not reduced.

Recommended treatment dosage by age and renal function is shown in Table 2. In patients with dialysis-dependent renal failure, the half-life of amantadine is 200 ± 36 hours⁽⁷⁶⁾. It should be noted that the calculated creatinine clearance is reasonably accurate for those with a creatinine clearance > 40 mL/min, and those with a stable serum creatinine and muscle mass. However, the calculation becomes less accurate when these conditions are not met. In particular, elderly persons with renal impairment and low muscle mass may have a serum creatinine in the normal range and an estimated creatinine clearance that is higher than the true value. Physicians who prescribe amantadine must be familiar with the limitations of formulas to estimate creatinine clearance, and make clinical decisions regarding dosage adjustments based on these considerations.

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

Drug interactions have been noted during concurrent administration of amantadine with triamterene and hydrochlorothiazide, trimethoprim-sulphamethoxazole, quinine, and quinidine⁽⁶⁵⁾. The patient's age, weight, renal function, comorbid conditions, current medications, as well as the indications for amantadine use should all be considered prior to initiating this medication. Individuals who are given amantadine should be carefully monitored for side effects.

References

1. World Health Organization. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1999-2000 season*. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:57-64.
2. World Health Organization. *Disease surveillance – WHO's role*. CCDR 1998;24:19.
3. Class ECJ, Osterhaus ADME, van Beek R et al. *Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus*. Lancet 1998;351:472-77.
4. Claas EC, de Jong JC, van Beek R et al. *Human influenza virus A/Hong Kong/156/97 (H5N1) infection*. Vaccine 1998;16:977-78.
5. Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y et al. *Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong*. Virology 1998;252:331-42.
6. CDC. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1998;47(No.RR-6):1-26.

Mises en garde

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

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

L'amantadine n'est pas métabolisée par le foie, mais éliminée complètement du plasma par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire⁽⁶⁵⁾. 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 selon l'âge du sujet et la fonction rénale est indiquée au tableau 2.** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui sont sous dialyse, la demi-vie de l'amantadine est de 200 ± 36 heures⁽⁷⁶⁾. Il convient de préciser que le calcul de la clairance de la créatinine est suffisamment exact dans le cas de ceux chez qui elle est > 40 mL/min et ceux qui ont une créatinine sérique et une masse musculaire stables. Cependant, le calcul est moins exact chez les patients qui ne satisfont pas à ces conditions. En particulier, les personnes âgées qui présentent une insuffisance rénale et une faible masse musculaire peuvent avoir une clairance de la créatinine qui se trouve dans la plage des valeurs normales et une clairance de la créatinine estimée qui est supérieure à la valeur réelle. Les médecins qui prescrivent de l'amantadine doivent être conscients des limites des formules utilisées pour estimer la clairance de la créatinine et tenir compte de ces considérations au moment de prendre des décisions cliniques concernant l'ajustement de la posologie.

Il faut réduire la posologie chez les sujets atteints d'un trouble épileptique pour éviter de faire grimper le risque de crises et 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 triméthoprim-sulfaméthoxazole, de quinine et de quinidine⁽⁶⁵⁾. Il faut tenir compte de l'âge, du poids, de la fonction rénale et de la présence d'autres états morbides sous-jacents, de la prise concomitante d'autres médicaments ainsi que des indications de l'amantadine avant de mettre en route ce traitement. De plus, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler les effets secondaires.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison 1999-2000*. Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS 1999;74:57-64.
2. Organisation mondiale de la Santé. *Surveillance des maladies – le rôle de l'OMS*. RMTC 1998;24:19.
3. Class ECJ, Osterhaus ADME, van Beek R et coll. *Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus*. Lancet 1998;351:472-77.
4. Claas EC, de Jong JC, van Beek R et coll. *Human influenza virus A/Hong Kong/156/97 (H5N1) infection*. Vaccine 1998;16:977-78.
5. Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y et coll. *Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong*. Virology 1998;252:331-42.
6. CDC. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1998;47(No.RR-6):1-26.

7. Glezen WP. *Emerging infections: pandemic influenza*. Epidemiol Rev 1996;18:64-76.
 8. Hayden FG, Osterhaus A, Treanor JJ et al. *Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections*. N Engl J Med 1997;337:874-80.
 9. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF et al. *Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza*. JAMA 1996;275:295-99.
 10. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections*. Lancet 1998;352:1877-81.
 11. Grotto I, Mandel Y, Green MS et al. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
 12. Nichol KL, Lind A, Margolis KL et al. *The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults*. N Engl J Med 1995;333:889-93.
 13. Glezen WP, Decker M, Perrotta D. *Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981*. Am Rev Respir Dis 1987;136:550-55.
 14. Hak E, van Essen GA, Buskens E et al. *Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands*. J Epidemiol Community Health 1998;52:120-25.
 15. Patriarca PA, Arden NH, Koplan J et al. *Prevention and control of type A influenza infections in nursing homes. Benefits and cost of four approaches using vaccination and amantadine*. Ann Intern Med 1987;107:732-40.
 16. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. *Benefits of influenza vaccination for low, intermediate, and high-risk senior citizens*. Arch Intern Med 1998;158:1769-76.
 17. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL et al. *Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes*. Epidemiol Infect 1997;119:335-41.
 18. American Academy of Pediatrics. *Influenza*. In: Peter G, ed. *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics, 1997:309.
 19. Iorio AM, Alatri A, Francisci D et al. *Immunogenicity of influenza vaccine (1993-94 winter season) in HIV-seropositive and seronegative ex-intravenous drug users*. Vaccine 1997;15:97-102.
 20. Kroon FP, Rimmelzwaan GF, Roos MT et al. *Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy*. AIDS 1998;12:F217-23.
 21. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H et al. *The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type I load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Infect Dis 1996;174:1332-36.
 22. Jackson CR, Vavro CL, Valentine ME et al. *Effect of influenza immunization on immunologic and virologic characteristics of pediatric patients infected with human immunodeficiency virus*. Pediatr Infect Dis 1997;16:200-04.
 23. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ et al. *Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial*. Vaccine 1998;16:1039-42.
 24. Miller J, Tam T, Afif MA et al. *Influenza A outbreak on a cruise ship*. CCDR 1998;24:9-10.
 25. El-Sheikh SM, El-Assouli SM, Mohammed KA et al. *Bacteria and viruses that cause respiratory tract infections during the pilgrimage (Haj) season in Makkah, Saudi Arabia*. Trop Med Int Health 1998;3:205-09.
 26. CDC. *Outbreak of influenza A infection – Alaska and the Yukon Territory, June-July 1998*. MMWR 1998;47:638.
 27. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et al. *Influenza vaccination of health-care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients*. J Infect Dis 1997;175:1-6.
7. Glezen WP. *Emerging infections: pandemic influenza*. Epidemiol Rev 1996;18:64-76.
 8. Hayden FG, Osterhaus A, Treanor JJ et coll. *Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections*. N Engl J Med 1997;337:874-80.
 9. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF et coll. *Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza*. JAMA 1996;275:295-99.
 10. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections*. Lancet 1998;352:1877-81.
 11. Grotto I, Mandel Y, Green MS et coll. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis 1998;26:913-17.
 12. Nichol KL, Lind A, Margolis KL et coll. *The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults*. N Engl J Med 1995;333:889-93.
 13. Glezen WP, Decker M, Perrotta D. *Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981*. Am Rev Respir Dis 1987;136:550-55.
 14. Hak E, van Essen GA, Buskens E et coll. *Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands*. J Epidemiol Community Health 1998;52:120-25.
 15. Patriarca PA, Arden NH, Koplan J et coll. *Prevention and control of type A influenza infections in nursing homes. Benefits and cost of four approaches using vaccination and amantadine*. Ann Intern Med 1987;107:732-40.
 16. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. *Benefits of influenza vaccination for low, intermediate, and high-risk senior citizens*. Arch Intern Med 1998;158:1769-76.
 17. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL et coll. *Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes*. Epidemiol Infect 1997;119:335-41.
 18. American Academy of Pediatrics. *Influenza*. Dans : Peter G, ed. *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24^e éd. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics, 1997:309.
 19. Iorio AM, Alatri A, Francisci D et coll. *Immunogenicity of influenza vaccine (1993-94 winter season) in HIV-seropositive and seronegative ex-intravenous drug users*. Vaccine 1997;15:97-102.
 20. Kroon FP, Rimmelzwaan GF, Roos MT et coll. *Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy*. AIDS 1998;12:F217-23.
 21. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H et coll. *The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type I load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Infect Dis 1996;174:1332-36.
 22. Jackson CR, Vavro CL, Valentine ME et coll. *Effect of influenza immunization on immunologic and virologic characteristics of pediatric patients infected with human immunodeficiency virus*. Pediatr Infect Dis 1997;16:200-04.
 23. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ et coll. *Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial*. Vaccine 1998;16:1039-42.
 24. Miller J, Tam T, Afif MA et coll. *Écllosion de grippe de type A sur un bateau de croisière*. RMTIC 1998;24:9-10.
 25. El-Sheikh SM, El-Assouli SM, Mohammed KA et coll. *Bacteria and viruses that cause respiratory tract infections during the pilgrimage (Haj) season in Makkah, Saudi Arabia*. Trop Med Int Health 1998;3:205-09.
 26. CDC. *Outbreak of influenza A infection – Alaska and the Yukon Territory, June-July 1998*. MMWR 1998;47:638.
 27. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et coll. *Influenza vaccination of health-care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients*. J Infect Dis 1997;175:1-6.

28. CDC. *Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. MMWR 1997;46(No.RR-18):24.
 29. Blumberg EA, Albano C, Pruett T et al. *The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients*. Clin Infect Dis 1996;22:295-302.
 30. Leighton L, Williams M, Auberg D et al. *Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace*. Occup Med Oxf 1996;46:146-50.
 31. Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP et al. *Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine*. Pediatrics 1991;87:823-28.
 32. Aoki FY, Yassi A, Cheang M et al. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health-care workers*. CMAJ 1993;149:1425-30.
 33. Nichol K, Margolis KL, Lind A et al. *Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults*. Arch Intern Med 1996;156:1546-50.
 34. Leneman F. *The Guillain-Barré syndrome: definition, etiology, and review of 1,100 cases*. Arch Intern Med 1966;118:139-44.
 35. Wells CEC. *A neurologic note on vaccination against influenza*. Br Med J 1971;3:755-56.
 36. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT et al. *A epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines*. Am J Epidemiol 1984;119:841-79.
 37. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT et coll. *Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study: expert neurology group*. Am J Epidemiol 1991;133:940-51.
 38. Breman JG, Hayner NS. *Guillain-Barré syndrome and its relationship to swine influenza vaccination in Michigan, 1976-1977*. Am J Epidemiol 1984;119:880-89.
 39. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines*. N Engl J Med 1998;339:1797-802.
 40. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB et al. *Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine*. N Engl J Med 1981;304:1557-61.
 41. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES et al. *Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981: lack of an association with influenza vaccination*. JAMA 1982;248:698-700.
 42. Roscelli JD, Bass JW, Pang L. *Guillain-Barré syndrome and influenza vaccination in the US Army, 1980-1988*. Am J Epidemiol 1991;133:952-55.
 43. Chen R, Kent J, Rhodes P et al. *Investigation of a possible association between influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome in the United States, 1990-91*. Post Mark Surveill 1992;6:5-6.
 44. McLean M, Duclos P, Jacob P et al. *Incidence of Guillain-Barré syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases*. Epidemiol 1994;5:443-48.
 45. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*. 5th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada, 1998. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. no. H49-8/1998E.)
 46. Deinhard AS, Ogburn P. *A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome*. Am J Obstet Gynecol 1981;140:240-45.
 47. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1959;78:1172-75.
 48. Collins SD. *Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928-1929 with comparative data for the epidemic of 1918-1919*. Public Health Rep 1931;46:1909.
 49. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza*. JAMA 1961;176:776.
28. CDC. *Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. MMWR 1997;46(No.RR-18):24.
 29. Blumberg EA, Albano C, Pruett T et coll. *The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients*. Clin Infect Dis 1996;22:295-302.
 30. Leighton L, Williams M, Auberg D et coll. *Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace*. Occup Med Oxf 1996;46:146-50.
 31. Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP et coll. *Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine*. Pediatrics 1991;87:823-28.
 32. Aoki FY, Yassi A, Cheang M et coll. *Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health-care workers*. Journal de l'Association médicale canadienne, 1993;149:1425-30.
 33. Nichol K, Margolis KL, Lind A et coll. *Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults*. Arch Intern Med 1996;156:1546-50.
 34. Leneman F. *The Guillain-Barré syndrome: definition, etiology, and review of 1,100 cases*. Arch Intern Med 1966;118:139-44.
 35. Wells CEC. *A neurologic note on vaccination against influenza*. Br Med J 1971;3:755-56.
 36. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT et coll. *A epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines*. Am J Epidemiol 1984;119:841-79.
 37. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT et coll. *Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study: expert neurology group*. Am J Epidemiol 1991;133:940-51.
 38. Breman JG, Hayner NS. *Guillain-Barré syndrome and its relationship to swine influenza vaccination in Michigan, 1976-1977*. Am J Epidemiol 1984;119:880-89.
 39. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et coll. *The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines*. N Engl J Med 1998;339:1797-802.
 40. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB et coll. *Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine*. N Engl J Med 1981;304:1557-61.
 41. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES et coll. *Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981: lack of an association with influenza vaccination*. JAMA 1982;248:698-700.
 42. Roscelli JD, Bass JW, Pang L. *Guillain-Barré syndrome and influenza vaccination in the US Army, 1980-1988*. Am J Epidemiol 1991;133:952-55.
 43. Chen R, Kent J, Rhodes P et coll. *Investigation of a possible association between influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome in the United States, 1990-91*. Post Mark Surveill 1992;6:5-6.
 44. McLean M, Duclos P, Jacob P et coll. *Incidence of Guillain-Barré syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases*. Epidemiol 1994;5:443-48.
 45. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*. 5^e édition Ottawa (Ontario): Santé Canada, 1998. (Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, N° de cat. H49-8/1998F.)
 46. Deinhard AS, Ogburn P. *A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome*. Am J Obstet Gynecol 1981;140:240-45.
 47. Freeman DW, Barno A. *Deaths from Asian influenza associated with pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1959;78:1172-75.
 48. Collins SD. *Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928-1929 with comparative data for the epidemic of 1918-1919*. Public Health Rep 1931;46:1909.
 49. Eickhoff TC, Sherman H, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated with epidemic influenza*. JAMA 1961;176:776.

50. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. *Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics*. Public Health Rep 1986;101:205-11.
51. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women*. Am J Epidemiol 1998;148:1094-102.
52. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et al. *Immunization of non-institutionalized adults – Quebec (as of May 30, 1996)*. CCCR 1996;22:177-82.
53. DeWals P, Carbonneau M, Payette H et al. *Influenza and pneumococcal vaccination in long term care facilities in two regions of Quebec*. Can J Infect Dis 1996;7:296-300.
54. Adal KA, Flowers RH, Anglim AM et al. *Prevention of nosocomial influenza*. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:641-48.
55. Doebbeling BN, Edmond MB, Davis CS et al. *Influenza vaccination of health care workers: evaluation of factors that are important in acceptance*. Prev Med 1997;26:68-77.
56. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:189-94.
57. Fowles JB, Beebe TJ. *Failure to immunize the elderly: a systems problem or a statement of personal values?* Jt Comm J Qual Improv 1998;24:704-10.
58. Honkanen PO, Keistinen T, Kivela SL. *The impact of vaccination strategy and methods of information on influenza and pneumococcal vaccination coverage in the elderly population*. Vaccine 1997;15:317-20.
59. Nichol KL, MacDonald R, Hauge M. *Factors associated with influenza and pneumococcal vaccination behaviour among high risk adults*. J Gen Intern Med 1996;11:673-77.
60. Puech M, Ward J, Lajoie V. *Postcard reminders from GPs for influenza vaccine: are they more effective than an ad hoc approach?* Aust N Z J Public Health 1998;22:254-56.
61. Nichol KL. *Ten-year durability and success of an organized program to increase influenza and pneumococcal vaccination rates among high-risk adults*. Am J Med 1998;105:385-92.
62. Grabenstein JD. *Pharmacists as vaccine advocates: roles in community pharmacies, nursing homes, and hospitals*. Vaccine 1998;16:1705-10.
63. Slobodkin D, Zielske PG, Kitlas JL et al. *Demonstration of the feasibility of emergency department immunization against influenza and pneumococcus*. Ann Emerg Med 1998;32:537-43.
64. Alexander DL, Rottensten K. *The effect of a computerized patient recall list on pneumococcal and influenza vaccination rates*. PHERO 1998;9:81-89.
65. Aoki F. *Amantadine and Rimantidine*. In: *Textbook of influenza*. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
66. Rose HJ. *Use of amantadine in influenza: a second report*. J Roy Coll Gen Pract 1983;33:651-53.
67. Payler DK, Purdham PA. *Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school*. Lancet 1984;I:502-04.
68. Reuman PD, Bernstein DI, Keefer MC et al. *Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A*. Antiviral Res 1989;11:27-40.
69. Sears SD, Clements M. *Protective efficacy of low-dose amantadine in adults challenged with wild-type influenza A virus*. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1470-73.
70. Smorodintsev AA, Karpuchin GI, Zlydnikov DM et al. *The prospect of amantadine for prevention of influenza A in humans (effectiveness of amantadine during influenza A2/Hong Kong epidemics in January-February 1969 in Leningrad)*. Ann NY Acad Sci 1970;173:44-73.
71. Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiseleva AM et al. *Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza*. JAMA 1970;213:1448-54.
72. CDC. *Influenza*. In: *Prevention guidelines. A guide for action*. Friede A, O'Carroll PW, Nicola RM et al., eds. Baltimore MD: Williams and Wilkins, 1997;522-49.
50. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. *Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics*. Public Health Rep 1986;101:205-11.
51. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et coll. *Impact of influenza on acute cardiac pulmonary hospitalizations in pregnant women*. Am J Epidemiol 1998;148:1094-102.
52. Duclos P, Arruda H, Dessau JC et coll. *Enquête sur l'immunisation de la population adulte non institutionnalisée - Québec (au 30 mai 1996)*. RMTCC 1996;22:177-82.
53. DeWals P, Carbonneau M, Payette H et coll. *Influenza and pneumococcal vaccination in long term care facilities in two regions of Quebec*. Can J Infect Dis 1996;7:296-300.
54. Adal KA, Flowers RH, Anglim AM et coll. *Prevention of nosocomial influenza*. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:641-48.
55. Doebbeling BN, Edmond MB, Davis CS et coll. *Influenza vaccination of health care workers: evaluation of factors that are important in acceptance*. Prev Med 1997;26:68-77.
56. Nichol KL, Hauge M. *Influenza vaccination of healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:189-94.
57. Fowles JB, Beebe TJ. *Failure to immunize the elderly: a systems problem or a statement of personal values?* Jt Comm J Qual Improv 1998;24:704-10.
58. Honkanen PO, Keistinen T, Kivela SL. *The impact of vaccination strategy and methods of information on influenza and pneumococcal vaccination coverage in the elderly population*. Vaccine 1997;15:317-20.
59. Nichol KL, MacDonald R, Hauge M. *Factors associated with influenza and pneumococcal vaccination behaviour among high risk adults*. J Gen Intern Med 1996;11:673-77.
60. Puech M, Ward J, Lajoie V. *Postcard reminders from GPs for influenza vaccine: are they more effective than an ad hoc approach?* Aust N Z J Public Health 1998;22:254-56.
61. Nichol KL. *Ten-year durability and success of an organized program to increase influenza and pneumococcal vaccination rates among high-risk adults*. Am J Med 1998;105:385-92.
62. Grabenstein JD. *Pharmacists as vaccine advocates: roles in community pharmacies, nursing homes, and hospitals*. Vaccine 1998;16:1705-10.
63. Slobodkin D, Zielske PG, Kitlas JL et coll. *Demonstration of the feasibility of emergency department immunization against influenza and pneumococcus*. Ann Emerg Med 1998;32:537-43.
64. Alexander DL, Rottensten K. *The effect of a computerized patient recall list on pneumococcal and influenza vaccination rates*. PHERO 1998;9:81-89.
65. Aoki F. *Amantadine and Rimantidine*. Dans : *Textbook of influenza*. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Oxford: Blackwell Science 1998;457-76.
66. Rose HJ. *Use of amantadine in influenza: a second report*. J Roy Coll Gen Pract 1983;33:651-53.
67. Payler DK, Purdham PA. *Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school*. Lancet 1984;I:502-04.
68. Reuman PD, Bernstein DI, Keefer MC et coll. *Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A*. Antiviral Res 1989;11:27-40.
69. Sears SD, Clements M. *Protective efficacy of low-dose amantadine in adults challenged with wild-type influenza A virus*. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1470-73.
70. Smorodintsev AA, Karpuchin GI, Zlydnikov DM et coll. *The prospect of amantadine for prevention of influenza A in humans (effectiveness of amantadine during influenza A2/Hong Kong epidemics in January-February 1969 in Leningrad)*. Ann NY Acad Sci 1970;173:44-73.
71. Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiseleva AM et coll. *Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza*. JAMA 1970;213:1448-54.
72. CDC. *Influenza*. Dans : *Prevention guidelines. A guide for action*. Friede A, O'Carroll PW, Nicola RM et coll., eds. Baltimore MD: Williams and Wilkins, 1997;522-49.

73. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M et al. *Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A*. Arch Intern Med 1998;158:2155-59.
74. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR et al. *Common emergence of amantadine and rimantadine resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults*. Clin Infect Dis 1998;26:1418-24.
75. Younkin SW, Betts RF, Roth FK et al. *Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine*. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:577-82.
76. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et al. *Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function*. Ann Int Med 1981;94:454-58.

73. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M et coll. *Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A*. Arch Intern Med 1998;158:2155-59.
74. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR et coll. *Common emergence of amantadine and rimantadine resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults*. Clin Infect Dis 1998;26:1418-24.
75. Younkin SW, Betts RF, Roth FK et coll. *Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine*. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:577-82.
76. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et coll. *Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function*. Ann Int Med 1981;94:454-58.

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

Health Canada

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

Santé Canada

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

Scientific Advisors	Dr. John Spika	(613) 957-4243
	Dr. Fraser Ashton	(613) 957-1329
Editor-in-Chief	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Assistant Editor	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Desktop Publishing	Francine Boucher	

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief, Laboratory Centre for Disease Control, Tunney's Pasture, Address Locator 0602C2, Ottawa, Ontario K1A 0L2.

To subscribe to this publication, please contact:

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

Annual subscription: \$83.00 (plus applicable taxes) in Canada; \$109 (U.S.) outside Canada.

© Minister of Health 1999 (On-line) ISSN 1481-8531
Publications Mail Agreement No. 1437887

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc>>. It can also be accessed at any time from any fax machine using LCDC's FAXlink Service by calling 1-613-941-3900.

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

Conseillers scientifiques :	Dr John Spika	(613) 957-4243
	Dr Fraser Ashton	(613) 957-1329
Rédactrice en chef :	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Rédactrice adjointe :	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Éditrice :	Francine Boucher	

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à la Rédactrice en chef, Laboratoire de lutte contre la maladie, pré Tunney, Indice à l'adresse : 0602C2, Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :

Association médicale canadienne	N° de téléphone :	(613) 731-8610 Poste 2307
Centre des services aux membres		ou (888) 855-2555
1867 promenade Alta Vista	FAX :	(613) 236-8864
Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6		

Abonnement annuel : 83 \$ (et frais connexes) au Canada; 109 \$ US à l'étranger.

© Ministre de la Santé 1999 (En direct) ISSN 1481-8531
Poste-publications n° de la convention 1437887

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc>>. On peut y accéder également d'un télécopieur, à toute heure, en utilisant le service FAXlink du LCCM en composant le 1-613-941-3900.