



Directives et recommandations

Recommandations pour la vaccination contre la grippe

Septembre 2007

Office fédéral de la santé publique en collaboration avec le Groupe de travail Influenza et la Commission fédérale pour les vaccinations

L'essentiel en bref

La grippe (grippe saisonnière, grippe épidémique ou influenza) est une maladie infectieuse due aux virus Influenza. Elle présente des symptômes très variables qui peuvent aller d'une légère infection respiratoire au décès. La grippe peut entraîner des conséquences et des complications dont la portée est souvent sous-estimée. Elle constitue, en effet, un important facteur de morbidité et de mortalité pour les groupes à risque ou, plus généralement, pour les personnes de plus de 65 ans. Le taux d'attaque global annuel est estimé entre 5% et 10% chez les adultes et entre 20% et 30% chez les enfants. En Suisse, environ 200 000 affections grippales nécessitent en moyenne chaque hiver des consultations médicales. Pour les catégories à risque, une grippe peut entraîner des complications de nature à requérir un traitement hospitalier. L'influenza est ainsi à l'origine de cinq mille hospitalisations par hiver. On estime que 400 à 1000 décès sont dus à la grippe chaque année, et leur nombre peut dépasser le millier lors d'une épidémie de grande ampleur.

Les virus influenza, en particulier le virus de type A, se caractérisent par un changement fréquent de leurs antigènes de surface, et de nouvelles variantes apparaissent en permanence pendant la saison de la grippe. Divers mécanismes favorisent la sélection de souches inédites qui se propagent aisément en raison de l'immunité réduite de la population. En conséquence, les épidémies se renouvellent d'année en année. Lorsque les modifications de la surface du virus (hémagglutinine, neuraminidase) sont importantes, un virus nouveau peut émerger et être l'origine potentielle d'une pandémie.

Le moyen le plus efficace de lutter contre la grippe est la vaccination. La vaccination antigrippale confère chez l'adulte immunocompétent une protection d'environ 70% à 90% contre la maladie clinique, ou pour le moins, contre les complications de la grippe, à condition que les antigènes contenus dans le vaccin correspondent aux virus en circulation. Chez les personnes âgées la vaccination est moins efficace mais peut réduire la morbidité et la

mortalité pendant la saison grippale de 40% à 70%.

Comme les virus influenza se modifient chaque année, il est nécessaire de répéter annuellement la vaccination. Le vaccin n'est efficace que pendant six mois environ, aussi la meilleure période de vaccination se situe-t-elle entre mi-octobre et mi-novembre. La vaccination est recommandée en premier lieu aux personnes qui sont exposées, en cas d'influenza, à des risques accrus de complications (sujets souffrant d'une affection cardiaque ou pulmonaire chronique, personnes présentant des troubles chroniques du métabolisme, résidents des institutions de soins et établissements médico-sociaux pour le troisième âge, personnes immunodéprimées ou âgées de plus de 65 ans). Afin de réduire au maximum le danger de transmission aux catégories de la population qui présentent des risques accrus de complications, le vaccin contre la grippe est également conseillé au personnel médical ou soignant, ainsi qu'à toutes les personnes qui entretiennent des contacts étroits avec des sujets à risque.

Mots-clés:

Efficacité, grippe, grossesse, influenza, influenza-like-illness, recommandations de vaccination, vaccination, virus influenza.

Editeur

© Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Version actuelle disponible sur Internet

www.bag.admin.ch/infinfo

Pour de plus amples informations

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
3003 Berne
Téléphone 031 323 87 06
epi@bag.admin.ch

Auteurs

C. E. Ammon, Advimed Sàrl, Genève. Co-Auteur: M. Witschi, Office fédéral de la santé publique OFSP, Berne.

Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)

Membres: C. Aebi, Berne; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St-Gall; H. Binz, Soleure; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heiningler, Bâle; A. Marty-Nussbaumer, Lucerne; L. Matter, Bâle; K. Mühlemann, Berne; J. Roffler, Genève; C.-A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; B. Vaudaux, Lausanne. Secrétariat de la CFV assuré par l'OFSP, Division maladies transmissibles.

Groupe de travail Influenza (AGI)

Membres : F. Eynard, Berne (secrétariat); P. Fontana, Zurich; A. Geret, Berne; C. Griot, Mittelhäusern; R. Junker, Ittigen; D. Koch, Berne; J. Kyek, Zug; E. Masserey, Lausanne; H. C. Matter, Berne; T. S. Meister, Ittigen; K. Mühlemann, Berne; S. Müller, Berne; C. Panchaud, Berne; J. Roffler, Genève; C.A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; U. Thurnherr, Bâle; H.-R. Widmer, Berne; A. Witschi, Bâle; Secrétariat de la AGI assuré par l'OFSP, Division maladies transmissibles.

Suggestion de citation:

Office fédéral de la santé publique, Groupe de travail Influenza, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la vaccination contre la grippe. Directives et recommandations (précédemment Supplément XIII). Berne: Office fédéral de la santé publique, 2007

Cette publication paraît aussi en allemand.

Numéro de publication:

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Imprimé sur du papier blanchi sans chlore

Sommaire

L'essentiel en bref	1
Impressum	2
1. Introduction	4
2. Propriétés des virus influenza	4
2.1 Description générale	4
2.2 Multiplication du virus	4
2.3 Variabilité génétique	4
3. Épidémiologie	5
Figure 1: Nombre hebdomadaire de cas de suspicion de grippe 1995–2007 et nombre hebdomadaire de décès par Influenza (OFS) 1995–2005	6
Figure 2: Nombre hebdomadaire de cas de suspicion de grippe par saison épidémique (2000 à 2007)	6
4. Clinique	6
5. Vaccination	7
5.1 Vaccins	7
5.2 Efficacité	8
5.3 Effets indésirables	8
6. Indications de vaccination	9
6.1 Recommandations	9
6.2 Groupes particuliers	9
6.3 Vaccins et posologie	10
6.4 Contre-indications	10
7. Aspects économiques	11
8. Prévention et thérapie avec médicaments antiviraux	11
Références	12

1. Introduction

L'infection par les virus grippaux de type A ou B provoque la maladie de la grippe ou influenza. La vaccination contre la grippe saisonnière, essentiellement provoquée par le virus de type A, constitue le moyen le plus efficace de prévention de la grippe, une maladie qui, chaque année, a un impact considérable sur la santé publique. Les personnes âgées ou fragilisées par des affections chroniques sont les plus touchées par la morbidité et la mortalité de la grippe. La vaccination contre la grippe est donc recommandée pour ces personnes et pour le personnel de santé. Ce document permet de connaître les bases concernant les virus de la grippe, la maladie, les différentes formes de vaccin disponibles et les recommandations de vaccination.

2. Propriétés des virus influenza

2.1 Description générale

Les virus influenza, des virus sphériques ou pléomorphes d'environ 100 nm, appartiennent à la famille des orthomyxoviridae, au genre influenza-virus. Ils possèdent un génome d'ARN monocaténaire négatif, segmenté en sept (influenza type C) ou huit fragments (influenza type A et B). Chaque fragment génomique est composé d'une séquence des bases, qui code pour une ou plusieurs protéines et est protégé d'une dégradation précoce par une ou plusieurs nucléoprotéines. Chaque segment de génome est associé à une ARN-polymérase. Le matériel génomique est entouré par une couche protéique (protéine de matrice M1) et par une deuxième membrane, lipidique. Cette enveloppe externe contient les deux glycoprotéines majeures, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N) [1–3].

Les virus influenza se répartissent en quatre genres: influenza-virus A, B, C et Thogotovirus [4–6]. La différence entre les quatre types de virus provient de la structure de leurs nucléoprotéines et de la taille du génome, en revanche, ils ne peuvent pas être distingués par leur morphologie [7, 8]. Contrairement aux virus influenza A et

B, le virus influenza C et le Thogotovirus ne possèdent qu'une glycoprotéine sur leur surface. Outre leurs différences structurelles, les trois types de virus se distinguent surtout par leur spécificité pour l'hôte. Les virus influenza de type B et C se trouvent principalement chez l'être humain, tandis que le virus influenza de type A est largement répandu dans le règne animal [7, 9]. Les oiseaux constituent le réservoir le plus important pour les virus influenza A, mais d'autres animaux comme les porcs, les bovins et les animaux marins peuvent être colonisés ou infectés par des virus influenza [9–12]. Si les virus influenza A et B possèdent une signification clinique importante, les infections provoquées par le virus influenza C évoluent souvent de manière inaperçue [13–15].

2.2 Multiplication du virus

Les virus de la grippe sont transmis d'homme à homme ou de l'homme à l'animal par des microgouttelettes projetées par les personnes infectées [16]. Ils pénètrent dans l'arbre respiratoire par inhalation et se multiplient aussitôt dans l'épithélium respiratoire supérieur cilié qui va du nez aux bronchioles. Pour pénétrer dans la cellule hôte, les virus y adhèrent grâce à une des glycoprotéines de leur surface, l'hémagglutinine. Cette dernière se fixe au récepteur acide N-acétylneuraminique, acide sialique de la cellule hôte, et traverse ainsi la membrane cellulaire par endocytose. Suite à la fusion entre la membrane virale et la membrane endosomale sous l'influence de l'acidification de l'endosome, il y a libération des complexes RNA-nucléoprotéines. La transcription de tous les segments du génome proprement dite a alors lieu dans le noyau cellulaire. L'assemblage des particules virales nouvellement synthétisées se produit dans la membrane cellulaire, et leur libération de la cellule hôte est commandée par la seconde protéine de surface, la neuraminidase. Sans neuraminidase, les nouveaux virus resteraient fixés à la surface de la cellule et ne pourraient être libérés [17]. Il existe 16 types d'hémagglutinine et neuf types de neuraminidase, mais jusqu'à récemment seuls trois types d'hémagglutinine (H1, H2, H3) et deux types de neuraminidase (N1, N2) étaient connus dans les souches

virales adaptées à l'homme [18]. Néanmoins, d'autres types d'influenza A ont été actuellement identifiés comme occasionnellement responsables d'infection humaine, notamment les types H9N2, H7N7, H7N3, H5N1, H10N7, sans oublier H5N1 [19–25].

2.3 Variabilité génétique

Les cycles épidémiques de la grippe résultent de la variabilité génétique des virus grippaux. Cette dernière permet aux virus influenza d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte par la variation antigénique des glycoprotéines de surface, principales cibles des anticorps neutralisants [26–28]. Afin de modifier en permanence leur surface, les virus influenza utilisent deux mécanismes: la dérive et la variation ou cassure.

2.3.1 Dérive antigénique ("antigenic drift")

Ce terme désigne un changement de la structure antigénique virale par l'accumulation des mutations ponctuelles, en particulier dans les gènes codant les deux glycoprotéines. Ces mutations, qui surviennent lors de la réplication virale et sous la pression de sélection exercée par le système immunitaire de l'hôte, favorisent des modifications de la structure tridimensionnelle de ces protéines. Les dérives successives provoquent un tel éloignement de la structure initiale que les anticorps existants rencontrent des difficultés croissantes à identifier les nouvelles variantes. Il est donc essentiel que la composition du vaccin antigrippal soit périodiquement adaptée aux virus actuellement en circulation. Le phénomène de dérive antigénique explique la réapparition, pratiquement chaque hiver, des épidémies de grippe au sein de la population. Leur virulence dépend cependant de l'ampleur des modifications des virus circulants par rapport aux souches précédemment recensées. Ce phénomène s'observe chez les types A, B et C des virus influenza [26–31].

2.3.2 Variation antigénique ("antigenic shift")

Ce phénomène n'est observé que chez les virus influenza de type A, il est beaucoup plus rare que la dérive antigénique. Il s'agit d'une modification fondamentale de l'une ou des

deux glycoprotéines de surface. Le mécanisme de ce type de modification est déterminé par la structure segmentée du génome viral. La colonisation simultanée d'un hôte intermédiaire par des virus influenza originaires de différents réservoirs (humain et animal) ainsi que l'irruption dans la même cellule des génomes des deux virus différents favorisent, par échange de segments, l'apparition de nouveaux virus qui peuvent être pathogènes pour l'homme et présenter des caractéristiques entièrement nouvelles. En règle générale, la population ne présente aucune immunité ou une immunité très réduite face à ces nouveaux virus. Sous certaines conditions, de tels nouveaux virus peuvent conduire à une pandémie d'influenza [31–34].

Selon des travaux récents, il semble possible qu'une mutation dans le gène de l'hémagglutinine du virus influenza A (H5N1) pourrait survenir directement chez l'homme et être ainsi à l'origine d'une pandémie due à ce virus [35, 36].

3. Epidémiologie

La grippe est une maladie infectieuse aiguë, qui survient dans des pays tempérés sous forme d'épidémies annuelles [19, 37–42]. Les épidémies peuvent être dues à la dissémination exclusive ou prédominante d'un seul type de virus ou à la dissémination de plusieurs virus de type A, voire de types A et B [43–48]. Parfois deux vagues de dissémination virale, une première par un virus de type A suivie d'une seconde par un virus de type B, peuvent être observées de manière concomitante [43].

La mobilité des populations, l'augmentation et la rapidité croissante des moyens de transport joue un rôle et rend l'observation attentive de l'activité des virus influenza [49, 50].

La proportion de la population atteinte par l'infection et la sévérité de la maladie varient considérablement d'année en année. Le taux d'infection peut atteindre 5% à 20% pendant une épidémie saisonnière et dépasser 50% dans les établissements collectifs où les résidents vivent en contact étroit, comme les institutions pour personnes âgées [42, 51–57]. Lorsque l'épidémie saisonnière de grippe

s'étend au niveau mondial, on parle d'une pandémie, un phénomène dû à l'apparition de nouveaux virus influenza vis à vis desquels la population n'est pas encore immunisée [31, 58–61]. Au cours du XX^e siècle, quatre pandémies de grippe ont été recensées. La plus sévère était la "grippe espagnole" qui a provoqué plus de 50 millions de morts en 1918/1919 [39, 62–64]. En Suisse, 21 500 décès et 600 000 cas de grippe ont été enregistrés en 1918 pour une population d'environ 3 865 000 habitants [65–67]. D'autres pandémies du XX^e siècle ont eu lieu en 1957 (grippe asiatique), 1968 (grippe de Hongkong) et 1977 (grippe sino-russe) [18, 68–71]. Cette dernière s'est caractérisée par une évolution plutôt modérée et n'a provoqué, dans notre pays, qu'une épidémie d'une ampleur relativement faible (à influenza B) en 1981. Au cours de cette année, les déclarations volontaires des médecins ont permis d'enregistrer 14 300 cas de grippe et 492 décès [72, 73].

A Hongkong, en 1997, un virus influenza A (H5N1), qui ne se propageait jusqu'alors que parmi les oiseaux, a été à l'origine de plusieurs cas mortels pour des êtres humains [74–78]. Pour une situation actualisée depuis la découverte de ce virus, le nombre d'infections diagnostiquées et la létalité, voir http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/ [79].

Deux ans plus tard, à Hongkong également, deux cas de grippe ont été diagnostiqués chez des enfants contaminés par un virus influenza A (H9N2), commun chez les oiseaux mais inhabituel chez l'homme [21, 80, 81]. Ces derniers cas illustrent le fait que, dans certaines circonstances, le virus influenza peut franchir la barrière de l'espèce et infecter l'être humain. Une surveillance rigoureuse et une mise en œuvre immédiate des mesures requises sont donc essentielles pour éviter, autant que possible, la circulation et la propagation de ces virus au sein de la population. La Suisse est membre du réseau mondial de surveillance de l'influenza [82]. Dans notre pays, les observations reposent sur le recensement de la fréquence des cas de maladies par le système de déclaration Sentinella, sur l'isolement des virus par le Centre National de l'influenza (CNI) ainsi que sur les statistiques des causes de décès et des hospitalisations établies par l'Office fédéral de la statistique (OFS).

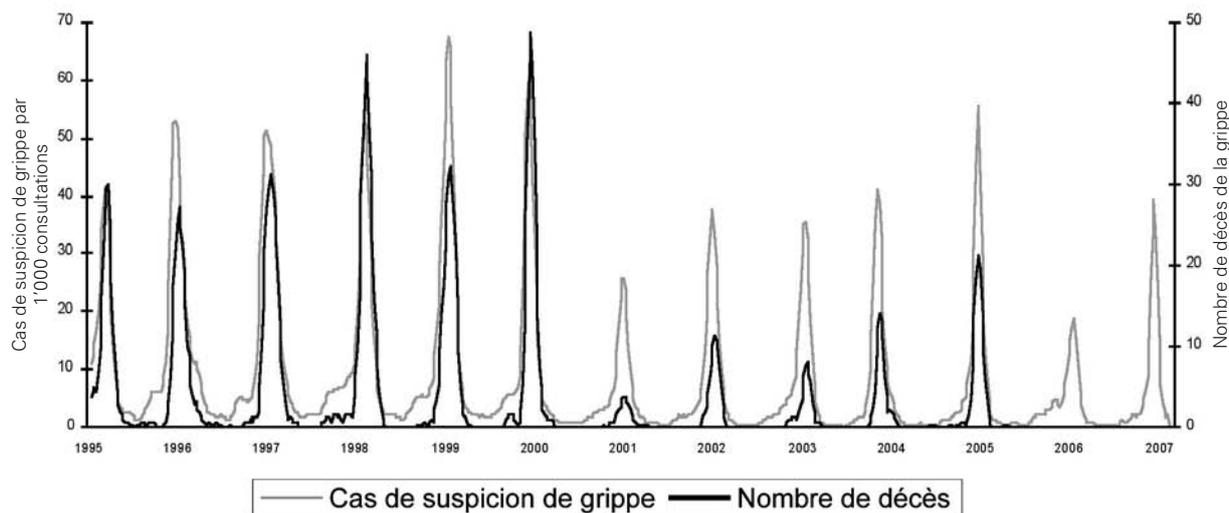
Depuis 1986, entre 3 000 et 10 000 cas annuels de suspicion de grippe font l'objet d'une déclaration au système Sentinella (environ 220 médecins de premier recours) pendant la saison de la grippe. L'extrapolation de ces données à la Suisse permet d'estimer un total variant entre 100 000 et plus de 300 000 cas de grippe par année. Entre 30% et 35% des échantillons Sentinella sont confirmés positif par culture virale (moyenne 2000–2005). Toutefois, pendant la durée des épidémies, cette proportion atteint 55% à 60%. En moyenne, 10% des patients déclarés sont âgés de 60 ans ou plus, 66% de 10 à 59 ans et 24% de moins de dix ans. Ceci ne reflète pas une proportion plus élevée de grippe chez l'adulte, celle-ci étant au contraire plus fréquente chez l'enfant, mais la répartition des âges des patients des médecins Sentinella.

Dans 5,3% des cas de suspicion d'influenza enregistrés par le système Sentinella, une pneumonie a été diagnostiquée lors de la première consultation (4,4% pour les personnes de moins de 60 ans, 13,6% pour celles de plus de 60 ans). 0,5% ont été hospitalisés (moins de 60 ans: 0,3%; 60 ans et plus: 1,9%). La répartition par tranche d'âge ainsi que l'incidence des pneumonies et des hospitalisations n'ont pas varié notablement en fonction de l'année, du type ou du sous-type du virus influenza dominant. Au cours de la saison 2004/2005, durant la phase épidémique, on a relevé 5 276 visites médicales (premières consultations) dues à la grippe. Cela correspond pour toute la Suisse approximativement à 262 000 premières consultations médicales [83].

Au cours des 30 dernières années, les statistiques de mortalité font apparaître un nombre moyen de 420 décès par an enregistrés avec cause principale "grippe" (extrêmes: 126 à 1 052 décès). Nonante-deux pour cent d'entre eux étaient âgés de 60 ans ou plus, 7% de cinq à 59 ans et 1% de moins de cinq ans. Cependant, ces chiffres ne reflètent que partiellement la mortalité totale due à l'influenza, en particulier chez le jeune enfant. A partir d'une analyse temporelle des décès enregistrés entre 1969 et 1985, il y aurait eu 12 200 décès supplémentaires en Suisse pendant les onze épidémies de grippe par rapport aux données qui auraient normalement été obtenues sans épidémie [84]. Une étude plus récente auprès de la popu-

Figure 1

Nombre hebdomadaire de cas de suspicion de grippe (déclaration dans le cadre du système Sentinella) 1995–2007 (moyenne pondérée par cinq semaines) et nombre hebdomadaire de décès par Influenza (OFS) 1995–2005 (moyenne pondérée par cinq semaines).



lation suisse de plus de 60 ans montre que le nombre de décès attribuables à l'influenza entre 1969 et 1999 atteint 24 800 décès [73]. Un excès de mortalité d'une ampleur comparable a également été observé en ex-RDA (1969–1990), aux États-Unis (1972–1985, 1972–1997 et 1979–2001) en Angleterre et au Pays de Galles (1975–1990) ainsi qu'en France (1972–1997) [85–89].

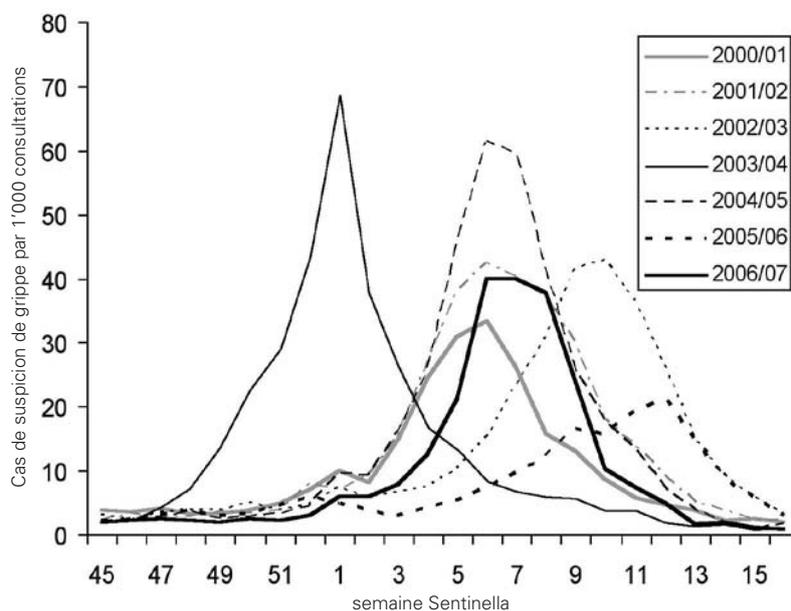
régénération des cellules épithéliales détruites débute vers le cinquième jour et est achevée au bout d'un mois environ [90].

Le temps d'incubation varie de un à quatre jours, les symptômes apparaissant le plus souvent le deuxième jour

avec une telle soudaineté que la personne peut souvent se rappeler le moment exact où la grippe s'est déclarée. Les premiers symptômes incluent notamment une sensation de malaise général, une asthénie, une brusque poussée de fièvre, des fris-

Figure 2:

Nombre hebdomadaire de cas de suspicion de grippe (déclaration dans le cadre du système Sentinella, moyenne pondérée par cinq semaines) par saison épidémique (semaines 47 à 17; 2000/2001 à 2006/2007).



4. Clinique

L'infection par le virus de la grippe chez l'homme peut être complètement asymptomatique ou provoquer des symptômes cliniques plus ou moins graves. Ceci dépend des caractéristiques intrinsèques du virus en cause et d'une grande variété de facteurs, dont l'âge du patient, son statut immunitaire, ou la présence d'une pathologie sous-jacente. Chez l'adulte, les signes cliniques de la grippe sont liés à la multiplication virale dans l'organisme. Cette multiplication atteint son sommet en 48 heures et reste détectable pendant six à huit jours. Le virus infecte les cellules de l'épithélium respiratoire, induit une inflammation des muqueuses et un œdème des structures respiratoires allant du larynx et de la trachée jusqu'aux bronches. La

sons, des céphalées, des douleurs musculaires et articulaires, généralement suivis d'une perte d'appétit et de vertiges. Fréquemment, les patients font état de gêne oculaire, notamment lors de mouvements latéraux, de photophobie, de larmoiements et de sensations de brûlure [90–92]. La deuxième phase se caractérise par l'intensification des symptômes respiratoires, tels que toux sèche, maux de gorge, enrrouement et écoulement nasal. Les enfants présentent souvent des symptômes gastro-intestinaux importants, tels que nausées, vomissements, maux de ventre et diarrhées. La fièvre, symptôme primordial, augmente rapidement au cours des douze premières heures pour atteindre des valeurs supérieures à 38° C, avec des pics à 41° C. Bien qu'elle ait tendance à diminuer avec l'âge, la température corporelle des personnes âgées peut également se maintenir à des niveaux élevés pendant plusieurs jours. La fièvre dure en général trois jours, parfois avec une évolution intermittente en cas d'administration d'antipyrétiques, mais elle peut persister jusqu'à huit jours. L'examen clinique révèle souvent une boursofflure du visage autour des cavités oculaires, des yeux brillants et une conjonctivite. Le pharynx arbore fréquemment une teinte rouge pâle. Une bradycardie relative est souvent observée, à l'instar d'une hypotension. Les ganglions cervicaux sont proéminents, en particulier chez les enfants [15, 47, 93–99].

En général, les adultes infectés excrètent le virus influenza 24 heures avant et jusqu'à trois à cinq jours après le début des symptômes [17]. Cette durée s'allonge souvent notablement chez les enfants. La convalescence dure en moyenne une à deux semaines, mais peut s'étendre sur quelques semaines supplémentaires. Si toute personne peut présenter des complications dues à la grippe, le risque augmente notablement pour certaines catégories de la population (personnes âgées de plus de 65 ans; personnes exposées à des risques accrus de complication en raison de maladies graves; résidents d'une maison de soins). Le taux d'hospitalisation et de complications est 2 à 5 fois plus élevé que pour les personnes en bonne santé. Les complications les plus courantes sont la sinusite, l'otite moyenne, la bronchite, la pneumonie ou la laryngite striduleuse d'origine

virale primaire ou bactérienne secondaire. Cependant, d'autres affections potentiellement mortelles peuvent apparaître telles que pleurésie, myosite, myocardite ou péricardite suivie d'une cardiopathie dilatative, cardiomyopathie, infarctus du myocarde ou choc toxique. La méningite, l'encéphalite, la myélite ainsi que la polyradiculite de Guillain-Barré figurent au nombre des autres complications sévères [100, 101]. Les complications gastro-intestinales, plus rares, comme l'appendicite ou la cholécystite, se manifestent avec un certain retard et sont davantage imputables à un affaiblissement immunitaire provoqué par la grippe. Il semble que la rare manifestation du syndrome de Reye soit associée à des infections virales, en particulier l'influenza et la varicelle [102–104].

5. Vaccination

5.1 Vaccins

Il existe deux grands groupes de vaccins contre la grippe, les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués. Conformément aux recommandations émises par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les vaccins contre la grippe sont trivalents, ils contiennent deux souches de virus influenza A et une souche de virus influenza B [110]. Une commission d'experts de l'OMS éditte chaque année une recommandation précise sur la composition des vaccins, en février pour l'hémisphère Nord et en septembre pour l'hémisphère Sud [111, 112]. A cette fin, les experts se fondent sur les données relatives aux souches virales en circulation recueillies par le système mondial de surveillance de l'influenza [82]. Lorsque la composition est déterminée, les souches correspondantes sont cultivées dans des œufs de poule embryonnés, avant d'être inactivées et purifiées jusqu'à l'obtention du produit final.

Les vaccins trivalents enregistrés en Suisse ces dernières années contiennent des particules entières du virus influenza (Inflexal® Berna Biotech) ou des particules fragmentées pour les vaccins de type fractionné ("split") (Fluarix® GlaxoSmithKline, Mutagrip® Sanofi Pasteur MSD). Les vaccins formés de sous-unités ("subunit") ne

contiennent que les deux antigènes de surface, la neuraminidase et l'hémagglutinine (Influvac® Solvay Pharma). C'est également le cas des vaccins de type "virosome" (Inflexal V® Berna Biotech, Influvac Plus® Solvay Pharma), dans lesquels les antigènes de surface sont présents sous la forme de virosomes influenza reconstitués (liposomes) [113, 114].

Tous ces vaccins sont administrés de manière intramusculaire ou sous-cutanée profonde. Certains vaccins, non disponibles en Suisse ou actuellement en phase de développement, pourraient être introduits dans l'organisme par voie intranasale ou transcutanée. La voie intranasale présente l'avantage de faciliter des actions de vaccination de masse. Un grand nombre de personnes, et aussi les enfants, peut être vacciné en peu de temps, ce qui pourrait être utile en cas de pandémie. Les deux formes de vaccins, inactivés ou vivants atténués, ont été testées par voie nasale, et les vaccins vivants atténués ont démontré une efficacité particulièrement élevée, y compris contre les souches distinctes de celles incluses dans la formulation vaccinale, attribuée en particulier à la meilleure induction de réponses cellulaires [106, 115]. Il s'agit du vaccin vivant atténué adapté au froid, enregistré aux Etats-Unis pour les personnes en bonne santé âgées de 5 à 49 ans. Il a aussi fait la preuve de son efficacité chez le nourrisson et le jeune enfant [116]. Des adjuvants augmentant l'immunogénicité ont été ajoutés aux formulations vaccinales sous-unitaires pour l'administration intranasale, permettant d'induire une immunité comparable à l'administration parentérale [117–124]. Malheureusement, des paralysies faciales sont survenues chez les sujets vaccinés par un tel vaccin influenza adjuvanté, administré par voie nasale (Nasalflu® Berna Biotech), conduisant à son retrait en 2002 [125]. Une autre voie d'application du vaccin, la voie transcutanée, est actuellement à l'essai. A nouveau, il semble que l'immunité induite par cette voie de vaccination soit comparable à celle de la vaccination classique, ce qui constitue une perspective prometteuse pour une dispensation plus facile qu'actuellement du vaccin contre la grippe [126–128].

5.2 Efficacité

Les vaccins contre la grippe confèrent une protection d'environ 70% à 90% contre la maladie clinique confirmée par laboratoire chez un adulte immunocompétent, à condition que le vaccin corresponde aux virus en circulation. Chez les personnes âgées, la vaccination est moins efficace mais peut réduire le nombre d'hospitalisations de 25% à 45% et la mortalité de 40% à 75% pendant la saison grippale [99, 105–109].

De nombreuses études ont été menées pour déterminer l'efficacité des vaccins antigrippaux inactivés administrés par voie parentérale. Leurs conclusions divergent considérablement et les données relatives à l'efficacité varient entre 0% et 100%. Les facteurs les plus importants pouvant expliquer ces différences sont l'âge et l'état de santé de la population considérée, l'étendue de l'activité des virus influenza étudiés, le dosage du vaccin, le temps écoulé entre la vaccination et l'exposition, la concordance entre les virus contenus dans le vaccin et les virus en circulation, ainsi que l'influence d'autres affections respiratoires [129]. Les résultats varient aussi selon qu'on les exprime en proportion de personnes fabricant des anticorps à un taux supérieur à un certain seuil, en proportion d'augmentation du titre d'anticorps, en protection contre des symptômes évocateur de grippe, contre l'infection confirmée en laboratoire, contre les complications, contre l'hospitalisation ou contre le décès.

Des études cliniques ont fait état d'un taux de production d'anticorps de 70% à 90% (95% intervalle de confiance [IC]: 48%–92%) chez les enfants de plus de deux ans et les jeunes adultes [130, 131, 134–136, 138, 139]. Au près des adultes de moins de 65 ans, une protection contre la grippe confirmée en laboratoire de 73% (95% IC: 53–84%) chez les sujets sains a été mise en évidence, mais que de 15% (95% IC: 9–22%) contre les affections grippales [142]. La vaccination permet également de réduire de manière significative l'absentéisme pour cause de maladie dans les entreprises, même si cet effet reste faible: 0,4 jour (95% IC: 0,1–0,8 jour) [140–144].

Pour les personnes âgées, il est judicieux de séparer les études effectuées chez des personnes institutionnalisées et celles qui vivent à domicile. Ainsi, il a été démontré dans une

méta-analyse incluant 64 études menées entre 1996 et 2006, auprès des personnes âgées vivant en établissements de long séjour que la protection contre les affections grippales s'élevait à 23% (95% IC: 6–36%). Par contre, une protection importante de 46% (95% IC: 30%–58%) a été trouvée contre la pneumonie, les hospitalisations étaient réduites de 45% (95% IC: 16–64%) et le nombre de décès pour grippe ou pneumonie de 42% (95% IC: 17–59%) [137]. Dans plusieurs études le même résultat a été observé, à savoir que la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées, bien que non significativement efficace pour la protection contre les affections grippales ou pseudogrippales, permet néanmoins de réduire le risque d'affections graves comme les complications pulmonaires et le nombre d'hospitalisations [88, 145–147].

La tendance des résultats pour des personnes âgées vivant à domicile est similaire: la vaccination ne protège efficacement ni contre la grippe confirmée en laboratoire (RR 0.19; 95% IC: 0.02–2.01), ni contre les affections grippales (RR 1.05; 95% IC: 0.58–1.89), ni contre la pneumonie (RR 0.88; 95% IC: 0.64–1.20), mais elle permet une réduction des hospitalisations pour grippe ou pneumonie (EV 26%; 12–38%) ainsi qu'une réduction du nombre de décès quelles qu'en soient les causes (EV 42%; 24–55%) [88, 137, 146, 148–151].

Quant à la protection des personnes ayant un diabète, la vaccination contre la grippe a montré une efficacité avec 56% de réduction de toute complication (95% IC: 36–70%), 54% de réduction des hospitalisations (95% IC: 26–71%), et 58% de réduction du nombre de décès pour toute cause (95% IC: 13–80%) [150]. Une étude cas-témoin auprès de patients diabétiques a démontré une efficacité de 79% (95% IC: 19–95%) pour la réduction des hospitalisations pour pneumonie, bronchite et influenza [154].

Dans une méta-analyse incluant onze études auprès de patients souffrant de bronchopneumopathie chronique ou d'autres affections pulmonaires, la protection d'exacerbations bronchopulmonaires par la vaccination était significative: 63% (95% IC: 36–89%). Pour cette catégorie de patients, la vaccination a sans aucun doute un effet bénéfique important [152, 153]. Une méta-analyse de six études concernant la protection contre la grip-

pe par la vaccination des individus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a montré une efficacité de 27% à 78% sur 646 personnes avec une réduction significative de l'incidence de la grippe (risk difference RD –0.27; 95% IC: –0.42– –0.11) [155]. La durée de la protection vaccinale n'est pas connue avec exactitude. Après quatre mois environ, la concentration en anticorps peut diminuer, de sorte que la protection optimale ne serait que de quatre à six mois. Aussi importe-t-il de ne pas procéder à une vaccination trop précoce. Comme les épidémies de grippe apparaissent généralement entre décembre et mars, il est conseillé de vacciner entre mi-octobre et mi-novembre [156, 157].

5.3 Effets indésirables

Il est important d'insister sur le fait que les vaccins actuellement utilisés en Suisse sont des vaccins inactivés qui contiennent des virus non infectieux et qu'ils ne peuvent pas induire d'affections grippales. Des effets indésirables qui sont les plus souvent légers et locaux peuvent être observés chez 10% à 64% des personnes vaccinées [159, 160].

– Réactions locales

Le signe le plus fréquemment observé est une légère réaction locale autour du point d'injection qui disparaît en 48 heures. Erythème, douleurs et prurit peuvent l'accompagner [159, 161].

– Réactions systémiques

Une minorité de patients vaccinés (<5%) présente de la fièvre, des myalgies et d'autres symptômes grippaux. Ces réactions se produisent généralement chez des personnes qui n'ont jamais été exposées aux antigènes influenza (en particulier les jeunes enfants). Les symptômes peuvent persister un à deux jours. Les études avec contrôle placebo portant sur des vaccins fragmentés indiquent que les réactions systémiques, chez les personnes vaccinées (par exemple fièvre, nausées, myalgies), ne sont pas plus fréquentes que chez les personnes ayant reçu une injection de placebo [159, 161, 162].

Des réactions immédiates de nature probablement allergique, telles qu'urticaire, œdème, asthme allergique et anaphylaxie systémique, n'apparaissent qu'extrêmement rarement après

une vaccination contre la grippe. Elles sont probablement dues à une hypersensibilité aux composants du vaccin, en particulier aux protéines d'œuf de poule [163, 164, 165].

Diverses affections neurologiques, telles que névrite optique, névrite brachiale ou paralysie des nerfs crâniens, ont été observées en corollaire avec une vaccination, ainsi que de très rares manifestations auto-immunes, dont le syndrome de Guillain-Barré (SGB) [99, 166, 167]. Néanmoins, ces effets indésirables restent exceptionnels. Une récente étude de population canadienne a ainsi indiqué une incidence relative d'hospitalisation pour SGB de 1.45 (95% IC: 1.05–1.99) dans les deux à sept semaines qui suivent une vaccination contre la grippe, par rapport aux semaines contrôles [168]. Cette observation est concordante avec le risque relatif de 1.7 observé aux Etats-Unis entre 1992 et 1994 [169], tandis que d'autres études avaient conclu à un risque non augmenté [170–172]. Etant donné la faible incidence du SGB (environ 1 par 100 000), une augmentation aussi faible du risque relatif n'a pas d'impact significatif sur l'épidémiologie du SGB, dont la majorité des cas survient en l'absence de toute vaccination.

6. Indications de vaccination

6.1 Recommandations

La vaccination contre la grippe est recommandée:

a) aux personnes avec un haut risque de complications en cas d'infection (prise en charge de la vaccination par l'assurance obligatoire des soins, art. 26 LAMal):

- Les personnes âgées de plus de 65 ans,
- Les adultes et les enfants exposés à des risques accrus de complication en raison de maladies graves (maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques, asthme bronchique, malformations cardiaques congénitales, mucoviscidose, troubles métaboliques chroniques, notamment le diabète, insuffisance rénale, hémoglobinopathie ou immunosuppression),
- Les résidents d'une maison de soins ou pour personnes âgées

et les patients d'un établissement pour malades chroniques.

b) aux personnes susceptibles de transmettre le virus à des personnes avec un risque accru de complications (pas de prise en charge de la vaccination pour les personnes au-dessous de 65 ans, toutefois souvent financée par l'institution, p. ex. une clinique):

- Le personnel soignant et médical ainsi que toutes les personnes qui sont en contact direct avec des patients dans les hôpitaux, les cliniques et les cabinets médicaux, les soins à domicile et/ou dans les maisons de soins ou pour personnes âgées, les établissements thermaux ainsi que les pharmacies,
- Les personnes qui sont en contact étroit avec des personnes avec un risque accru de complications ou vivant avec elles dans le même foyer (enfants y compris).

c) Depuis 2005, aux personnes en contact régulier avec de la volaille ou des oiseaux sauvages:

- Les personnes qui sont en charge du contrôle des épizooties,
- Le personnel des abattoirs en contact avec de la volaille vivante,
- Les vétérinaires ainsi que leur personnel,
- Les propriétaires de volaille,
- Les personnes qui approchent fréquemment les oiseaux domestiques et sauvages (p. ex. les ornithologues, les garde-chasse, les préparateurs d'animaux, les employés des douanes en contact direct avec la volaille d'importation vivante).

d) Une vaccination contre la grippe saisonnière peut aussi être prise en considération pour les personnes qui veulent généralement limiter leur risque de maladie ou vouloir éviter une longue absence de leur lieu de travail.

6.2 Groupes particuliers

6.2.1 Enfants

Vacciner les enfants contre la grippe peut se justifier par 2 aspects: les enfants sont plus sensibles à l'infection par les virus influenza et ses symptômes plus prononcés [173–181]. Ils sont à l'origine d'un grand nombre

de consultations ambulatoires et conduisent souvent à la prescription d'antibiotiques [182, 183]. Aux Etats-Unis, le taux d'hospitalisation pour des affections aiguës des voies respiratoires provoquées par l'influenza chez les enfants de moins de 2 ou de 5 ans en bon état de santé par ailleurs, est presque aussi élevé que celui des personnes âgées et seuls 15% des enfants hospitalisés présentent une affection à effet prédisposant [184–187]. D'autre part, les enfants jouent un rôle essentiel dans la propagation des virus de la grippe. Ils sont plus fréquemment contaminés par le virus influenza, leur taux d'incidence de grippe d'environ 40% est nettement supérieur à celui des autres classes d'âge, et ils l'excrètent en général pendant une plus longue période que les adultes [188, 189]. Depuis 2006, les Etats-Unis recommandent la vaccination de tous les enfants de 6 à 59 mois. En Suisse, la vaccination contre la grippe n'est recommandée, dès l'âge de six mois, que pour les enfants qui font partie de certains groupes à risque accru. Ils comprennent notamment les enfants atteints de maladies chroniques (maladies du cœur ou des poumons, troubles du métabolisme, insuffisance rénale, hémoglobinopathie ou immunosuppression). Les enfants nés prématurément en font aussi partie mais ne peuvent être vaccinés avant l'âge de 6 mois, ce qui en limite l'impact.

La vaccination n'est pas recommandée pour les enfants de moins de six mois, les données étant encore insuffisantes dans cette classe d'âge. La sécurité des vaccins est bonne chez les enfants dès six mois [190]. L'efficacité des vaccins inactivés chez les nourrissons de six mois à deux ans a été rapportée comme modérée [191]. Cependant, des données récentes montrent que l'efficacité protectrice peut atteindre 70% (consultations médicales) voire 90% (pneumonies) chez les nourrissons de six à 23 mois, à condition qu'ils aient reçu deux doses de vaccin [192]. L'âge à partir duquel l'administration d'une seule dose de vaccin (lors de la première administration) est suffisante dépend de l'anamnèse et du risque d'exposition pendant les saisons précédentes ("priming"). En Europe, l'administration d'une seule dose de vaccin est considérée comme suffisante à partir de 36 mois. Aux Etats-Unis, deux doses sont recommandées jusqu'à

l'âge de neuf ans et une étude récente a confirmé qu'une seconde dose de vaccin améliore l'immunogénicité vaccinale chez les enfants de ce groupe d'âge [193]. L'administration d'une deuxième dose peut donc être utile chez les enfants à risque accru de complications, en particulier ceux avec une immunocompétence modérée. En raison de la rapide diminution du taux d'anticorps et de la modification des types de virus en circulation, la vaccination doit être également répétée chaque année chez les enfants [191, 194]. Par ailleurs, le profil de tolérance des différents vaccins inactivés conduit à préférer l'utilisation de vaccins "subunit" lors de la première utilisation pour les jeunes enfants.

6.2.2 Femmes enceintes

Chez les femmes enceintes, la grippe peut revêtir des formes sévères, en particulier pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse [195–197]. Les risques associés à la grippe reposent sur l'exacerbation possible d'une maladie latente (diabète, insuffisance cardiaque, maladie rénale ou pulmonaire, immunodépression, etc.). Au cours des pandémies de 1918/1919 et de 1957, une mortalité excédentaire a été constatée chez les femmes enceintes [198, 199]. Le virus semble être transmissible de la mère à l'enfant, car les avortements, les accouchements avant terme et les retards de croissance intra-utérins surviennent plus fréquemment lors d'une grippe sévère. Si des cas de malformation dues à l'influenza ont été rapportés, ils n'ont cependant jamais été confirmés [200]. Aucun effet indésirable sévère n'a été attribué à l'administration de vaccins inactivés contre la grippe pendant la grossesse [200, 201]. L'administration du vaccin sera effectuée de préférence à partir du deuxième trimestre de la gestation, car il existe au premier trimestre un risque de coïncidence entre vaccination et avortement spontané [202, 203]. Aux Etats-Unis, la vaccination des femmes enceintes est conseillée après la 14^{ème} semaine de gestation et dès le début de la grossesse pour les femmes qui font partie des groupes à risque. Il n'existe aucun lien entre la vaccination contre la grippe et d'éventuelles complications maternelles, périnatales ou infantiles. De la même manière, aucun effet tératogène n'a été démontré [202, 203]. Il n'y a pas de conséquences nocives

connues sur l'allaitement et, inversement, l'allaitement n'exerce pas d'influence sur la réponse immunitaire. En Suisse, la vaccination des femmes au deuxième ou troisième trimestre de leur grossesse pendant une épidémie de grippe est essentiellement recommandée en présence de facteurs de risques supplémentaires (affections chroniques cardiaques, pulmonaires, rénales ou troubles métaboliques chroniques). La vaccination des femmes enceintes est efficace pour les protéger elles-mêmes et peut conférer un bénéfice à leurs nouveau-nés. Les anticorps IgG traversent le placenta et peuvent ainsi protéger le nourrisson de l'influenza pendant quelques semaines après l'accouchement. Le taux des anticorps diminue toutefois rapidement [204].

6.2.3 Voyageurs

La vaccination des personnes à risque qui se rendent dans les pays tropicaux est recommandée pendant toute l'année. Elle est également conseillée à titre préventif aux personnes à risque qui se rendent entre les mois de juin et septembre dans l'hémisphère Sud [49, 50, 205]. Le vaccin pour l'hémisphère austral est disponible en Suisse dans les centres pour voyageurs. (Cf. également Directives et recommandations ["Vaccinations lors de voyages à l'étranger"] et www.safetravel.ch).

6.2.4 Personnes séropositives (VIH)

Les données relatives à la fréquence et à la sévérité de l'évolution de la grippe chez les personnes infectées par le VIH sont peu nombreuses. De récents rapports indiquent que les symptômes grippaux sont prolongés et que le risque de complications est vraisemblablement accru pour les personnes infectées par le VIH [206]. Une vaccination semblerait donc judicieuse [207]. Cependant, la réponse humorale peut être faible, en particulier dans les stades avancés de l'immunodéficience et, dans la plupart des cas, une vaccination de rappel ne provoquera pas une meilleure réponse immunitaire [208–214]. La question d'une possible activation de la réplication du VIH par le vaccin antigrippal auprès des personnes séropositives a été abondamment étudiée. Quelques études ont mis en évidence une augmentation passagère de la réplication du VIH après une vaccination contre la grippe, sans influence significative sur

l'évolution des paramètres immunologiques (CD4) ni sur la maladie [215–218].

6.3 Vaccins et posologie

Les types de vaccins actuellement disponibles en Suisse sont:

- vaccins avec particules virales fragmentées, appelés vaccins de type fractionné ("split") (Fluarix[®], Mutagrip[®]), qui contiennent les glycoprotéines de surface (hémagglutinine et neuraminidase)
- vaccins formés de sous-unités ("subunit") (Influvac[®]), qui contiennent les deux antigènes de surface, l'hémagglutinine et la neuraminidase;
- vaccins "virosoiaux" (Inflexal[®] V, Influvac Plus[®]) dans lesquels les antigènes de surface hémagglutinine et neuraminidase des virus sont incorporés dans une membrane lipidique mieux reconnue par les cellules immunitaires.

En général, la posologie est d'une injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde. Les enfants de moins de trois ans reçoivent une demi-dose de vaccin. Deux doses (ou demi-doses, selon l'âge) à quatre semaines d'intervalle sont recommandées la première année de vaccination ("priming"). Néanmoins, comme les recommandations concernant la vaccination des nourrissons et des enfants sont différentes selon le vaccin employé, il est fortement conseillé de consulter le Compendium pour un vaccin spécifique (www.compendium.ch).

6.4 Contre-indications

Les contre-indications de la vaccination contre la grippe sont, pour les vaccins produits sur l'œuf de poule, l'hypersensibilité aiguë aux composants d'œufs de poule et aux autres composants du vaccin comme les excipients (lécithine, formaldéhyde, Triton-X, aminosides). Si la vaccination est formellement indiquée, une désensibilisation doit être envisagée. Souvent la vaccination est ensuite possible [165, 219, 220].

Les personnes qui présentent une affection fébrile ne seront vaccinées qu'après la disparition des symptômes. En revanche, les affections bénignes apyrétiques ou peu fébriles ne constituent pas une contre-indication [160].

Hormis des réactions allergiques aux protéines de l'œuf et aux autres composants du vaccin, il n'existe aucune contre-indication à la vaccination contre la grippe après l'âge de six mois.

7. Aspects économiques

La grippe peut avoir des conséquences importantes en termes de morbidité et de mortalité, et la vaccination antigrippale est un moyen sûr et efficace de prévention. Actuellement, les recommandations ne prévoient que la vaccination des personnes appartenant à un groupe de risque.

Une analyse économique de ce procédé s'impose donc.

Depuis plusieurs années, des études ont cherché à déterminer le rapport coûts/bénéfices de la vaccination contre la grippe. Il n'existe plus aujourd'hui de doute et les données recueillies confirment que la vaccination des personnes à risque est efficace. Une étude récente concernant les 25 pays membres de l'Union européenne a conclu que la réalisation d'un programme de vaccination des groupes à risque nécessiterait un investissement supplémentaire de € 1,52 milliard pour un bénéfice de € 39,45 millions en soins immédiats et de € 1,59 milliard en soins hospitaliers, soit un bénéfice total de € 109 million [151, 153, 221, 222].

En ce qui concerne la population générale, les analyses financières ne sont pas aussi unanimes que pour les personnes à risque. Néanmoins, la grippe n'est pas un problème purement économique, car elle a des impacts considérables sur la santé publique, un aspect souvent difficile à chiffrer. Une étude récente conduite en France a démontré qu'autour de 395 foyers qui comportaient un cas de grippe, 817 personnes de contacts ont pu être identifiées, dont 313 personnes ont développé une grippe (cas secondaires). Parmi ces derniers, 178 consultaient un médecin et la durée moyenne de maladie était de huit jours (95% IC: 7–8 jours) pour les cas index, et de sept jours (95% IC: 7–8 jours) pour les cas secondaires. L'absentéisme au travail était de 4,0 +/- 2,8 jours pour les cas index et de 2,9 +/- 2,5 jours pour les cas secondaires [223]. Cette étude met

en évidence, comme de multiples précédentes études, l'impact important de la grippe sur la société et la santé publique [159, 224–227]. En ce qui concerne l'impact économique proprement dit, les auteurs d'une étude anglaise modélisée, ont observé que la vaccination prévenait 4 508 cas de grippe (95% IC: 2 431–7 606) pour 100 000 personnes vaccinées, réalisant une économie de £ 653 221 (95% IC: 354 575–1 072 257) pour le système de santé [144]. Lors d'une étude dans une société pétrochimique, incluant 1 022 employés, la vaccination permettait des économies d'US \$ 53 par employé vacciné en considérant uniquement les coûts strictement médicaux. Ces économies augmentaient à US\$ 900 avec la prise en compte des arrêts de travail [228]. Par contre, la conclusion d'une étude de l'équipe de Bridges *et coll.* conduite chez un constructeur américain d'automobiles montrait certes une réduction des jours d'absence de travail, mais les coûts de la vaccination annulaient le bénéfice de ces jours de travail perdus évités [159]. Les études chez les enfants montrent en premier lieu l'impact sur la santé des enfants, qui se traduit souvent par une réduction du nombre de consultations et d'hospitalisations [179, 229–231]. Par la réduction du nombre de visites médicales, il est parfaitement concevable qu'une diminution des coûts s'ensuive. Une étude finlandaise a montré récemment que l'investissement de € 1,7 million pour la vaccination contre la grippe permettait des économies de € 2,7 millions en termes de soins médicaux, les économies par enfant vacciné variaient entre € 5,7 et € 12,6 [230]. A ce jour, il n'y a pas d'études disponibles qui évaluent l'impact de la vaccination contre la grippe au niveau mondial et à long terme. Ces études seraient nécessaires pour une analyse économique globale de la vaccination anti-grippale.

8. Prévention et thérapie avec médicaments antiviraux

Bien que la vaccination contre la grippe constitue le moyen le plus important pour la prévention de la maladie et de ses complications, des

médicaments anti-viraux actifs contre les virus influenza peuvent être utilisés pour la prophylaxie et le traitement de la grippe.

Quatre molécules, appartenant à deux familles, sont connues: amantadine, rimantadine, zanamivir et oseltamivir. Les deux premières molécules ont pour cible la protéine de matrice M des virus influenza de type A et agissent lors de la multiplication virale en bloquant les canaux à protons de cette protéine. Par ce moyen, elles empêchent l'acidification de l'intérieur de la particule virale et par la suite tout le processus qui permet la translocation du génome viral dans le noyau, siège de la réplication virale [232]. Les deux molécules inhibitrices de la neuraminidase virale ont été développées récemment par modélisation moléculaire. Leur structure est analogue de l'acide N-acétyl-neuraminique qui va fixer la neuraminidase virale et empêcher la libération de particules virales nouvellement synthétisées de la cellule infectée. Les inhibiteurs de la neuraminidase, zanamivir et oseltamivir, sont actifs contre les virus influenza A et B [233]. Depuis quelques années, des mutants viraux résistants à une ou plusieurs de ces molécules ont émergés. Ainsi aux Etats-Unis, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recommande à cause du taux important de virus résistants (92%) de ne plus utiliser l'amantadine ou la rimantadine jusqu'au rétablissement de la sensibilité de la plupart des virus influenza circulants [160, 234, 235]. A l'heure actuelle la résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase est moins importante mais gagne du terrain [133, 236].

En Suisse, le Symmetrel®, qui contient de l'hydrochlorure d'amantadine, ainsi que deux inhibiteurs de la neuraminidase, le zanamivir (Relenza®) et l'oseltamivir (Tamiflu®), sont disponibles. Ces trois médicaments peuvent être employés pour la prophylaxie et le traitement de la grippe pendant les épidémies [237]. Pour des informations détaillées sur le dosage des antiviraux, se référer à www.compendium.ch.

Références

- McCauley JW, Mahy BW. Structure and function of the influenza virus genome. *Biochem J* 1983; 211: 281–94.
- Ito T, Gorman OT, Kawaoka Y, Bean WJ, Webster RG. Evolutionary analysis of the influenza A virus M gene with comparison of the M1 and M2 proteins. *J Virol* 1991; 65: 5491–8.
- Duhaut SD, McCauley JW. Defective RNAs inhibit the assembly of influenza virus genome segments in a segment specific manner. *Virology* 1996; 216: 326–37.
- Pons MW. The influenza viruses and Influenza., Kilbourne ED, Editor. 1975.
- Daly JM, Wood JM, Robertson JS. Co-circulation and divergence of human influenza viruses, in: *Textbook of Influenza*, Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, Editors. 1998, Blackwell Science Ltd.: Oxford. p. 168–77.
- Hay AJ. The virus genome and its replication., in: *Textbook of Influenza*, Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, Editors. 1998, Blackwell Science Ltd.: Oxford. p. 43–53.
- Neumann G, Kawaoka Y. Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:881–6.
- Neumann G, Brownlee GG, Fodor E, Kawaoka Y. Orthomyxovirus replication, transcription, and polyadenylation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 283: 121–43.
- Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 2006; 312:394–7.
- Stevens J, Blixt O, Glaser L, Taubenberger JK, Palese P, Paulson JC, Wilson IA. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J Mol Biol* 2006; 355:1143–55.
- Stevens J, Blixt O, Paulson JC, Wilson IA. Glycan microarray technologies: tools to survey host specificity of influenza viruses. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4:857–64.
- Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* 2006; 168:176–83.
- Nguyen-Van-Tam JS, Nicholson KG. Influenza deaths in Leicestershire during the 1989-90 epidemic: implications for prevention. *Epidemiol Infect* 1992; 108: 537–45.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292:1333–40.
- Banning M. Influenza: incidence, symptoms and treatment. *Br J Nurs* 2005; 14:1192–7.
- Hope-Simpson RE. The method of transmission of epidemic influenza: further evidence from archival mortality data. *J Hyg Cam* 1986; 96:353–75.
- Naffakh N, van der Werf S. Orthomyxoviridae, in: *Traité de virologie médicale.*, Huraux JM, Agut H, Nicolas J-C, Peigue-Lafeuille H, Editors. 2003, estem: Paris.
- Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:9–14.
- Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51:407–21.
- Englund L. Studies on influenza viruses H10N4 and H10N7 of avian origin in mink. *Vet Microbiol* 2000; 74:101–7.
- Lu X, Renshaw M, Tumpey TM, Kelly GD, Hu-Primmer J, Katz JM. Immunity to Influenza A H9N2 Viruses Induced by Infection and Vaccination. *J Virol* 2001; 75:4896.
- Boon AC, French AM, Fleming DM, Zambon MC. Detection of influenza A subtypes in community-based surveillance. *J med Virol* 2001; 65:163–70.
- van der Goot JA, Koch G, de Jong MC, van Boven M. Quantification of the effect of vaccination on transmission of avian influenza (H7N7) in chickens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:18141–6.
- Serena Beato M, Terregino C, Cattoli G, Capua I. Isolation and characterization of an H10N7 avian influenza virus from poultry carcasses smuggled from China into Italy. *Avian Pathol* 2006; 35:400–3.
- Perk S, Panshin A, Shihmanter E, Gissin I, Pokamunski S, Pirak M, Lipkind M. Ecology and molecular epidemiology of H9N2 avian influenza viruses isolated in Israel during 2000-2004 epizootic. *Dev Biol (Basel)* 2006; 124:201–9.
- Lin YP, Gregory V, Bennett M, Hay A. Recent changes among human influenza viruses. *Virus Res* 2004; 103:47–52.
- Munoz ET, Deem MW. Epitope analysis for influenza vaccine design. *Vaccine* 2005; 23:1144–8.
- Kim WI, Wu WH, Janke B, Yoon KJ. Characterization of the humoral immune response of experimentally infected and vaccinated pigs to swine influenza viral proteins. *Arch Virol* 2006; 151:23–36.
- Meiklejohn G, Eickhoff TC, Graves P, Josephine I. Antigenic drift and efficacy of influenza virus vaccines, 1976–1977. *J Infect Dis* 1978; 138:618–24.
- Voeten JT, Bestebroer TM, Nieuwkoop NJ, Fouchier RA, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF. Antigenic drift in the influenza A virus (H3N2) nucleoprotein and escape from recognition by cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2000; 74:6800–7.
- Schwartz B, Wortley P. Mass vaccination for annual and pandemic influenza. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 304: 131–52.
- Ford SM, Grabenstein JD. Pandemics, avian influenza A (H5N1), and a strategy for pharmacists. *Pharmacotherapy* 2006; 26:312–22.
- Treanor JJ. Influenza vaccine-outmaneuvering antigenic shift and drift. *N Engl J Med* 2004; 350:218–20.
- Capua I, Alexander DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop* 2002; 83: 1–6.
- Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440:435–6.
- van Riel D, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science* 2006; 312:399.
- Nguyen-Van-Tam JS. Epidemiology of Influenza, in: *Textbook of Influenza*, Ltd BS, Editor. 1998: Oxford. p. 181–206.
- Kuszevski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:188–95.
- Oxford JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology. *Rev Med Virol* 2000; 10: 119–33.
- Fedson DS. The Epidemiology of influenza vaccination: implications for global vaccine supply for an influenza pandemic. in *Options for the Control of Influenza IV*. 2001. Amsterdam: Excerpta Medica.
- Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. *Occup Med (London)* 2002; 52:241–7.
- Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003; 21: 1762–8.
- Libow LS, Neufeld RR, Olson E, Breuer B, Starer P. Sequential Outbreak of Influenza A and B in a Nursing Home: Efficacy of Vaccine and Amantadine. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:1153-7.
- Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P, Schilling M, Miller BA, Shult P. Outbreaks of influenza A and B in a highly immunized nursing home population. *J Fam Pract* 1997; 45:509–14.
- Oxford JS. Epidemiology of influenza A and B viruses. Use of monoclonal antibodies to analyze viruses from circumscribed epidemics. *Prog Vet Microbiol Immun* 1987; 3:214–34.

46. Oxford JS, Lambkin R, Sefton A, Mann A, Meeking P, Smith R, Gilbert A, Balasingam S, Millington K, Batty L, Bossuyt S, Jeffries T, Gelder C. Characterisation of three recent influenza A and B viruses in human volunteers quarantine challenge studies. 2002: 1st European Influenza Conference.
47. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36:299–305.
48. Serwint JR, Miller RM, Korsch BM. Influenza type A and B infections in hospitalized pediatric patients. Who should be immunized? *Am J Dis Child* 1991; 145:623–6.
49. Ansart S, Caumes E. Influenza and travelling. *Med Mal Infect* 2006; 36: 190–5.
50. Hollingsworth TD, Ferguson CA, Anderson RM. Will travel restrictions control the international spread of pandemic influenza? *Nat Med* 2006; 12:497–9.
51. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002; 20:3068–87.
52. Ruel N, Odélin MF, Jolly J, Momplot C, Diana MC, Bourlet T, Gonther R, Aymard M, Pozzetto B. Outbreaks due to respiratory syncytial virus and influenza virus A/H3N in institutionalized aged. Role of immunological status to influenza vaccine and possible implication of caregivers in the transmission. *Presse Med.* 2002; 31:349–55.
53. Block SL. Role of influenza vaccine for healthy children in the US. *Paediatr Drugs* 2004; 6:199–209.
54. Longini IM, Jr., Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. *Am J Epidemiol* 2004; 159:623–33.
55. Al-Asmary S, Al-Shehri AS, Abou-Zeid A, Abdel-Fattah M, Hifnawy T, El-Said T. Acute respiratory tract infections among Hajj medical mission personnel, Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2006. Epub ahead of print.
56. Doyle A, Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Strat YL, Desenclos JC. Influenza pandemic preparedness in France: modelling the impact of interventions. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60:399–404.
57. Andrieu AG, Paute J, Glomot L, Jarlier V, Belmin J. Nosocomial influenza outbreak in a geriatrics department. *Presse Med* 2006; 35:1419–26.
58. Reichert TA. Preparing for the next influenza pandemic: lessons from multinational data. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S228–31.
59. Schwartz B, Gellin B. Vaccination strategies for an influenza pandemic. *J Infect Dis* 2005; 191:1207–9.
60. Longini IM, Jr., Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, Halloran ME. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005; 309:1083–7.
61. Kong WP, Hood C, Yang ZY, Wei CJ, Xu L, Garcia-Sastre A, Tumpey TM, Nabel GJ. Protective immunity to lethal challenge of the 1918 pandemic influenza virus by vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:15987–15991.
62. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76:105–15.
63. Antonovics J, Hood ME, Baker CH. Molecular virology: was the 1918 flu avian in origin? *Nature* 2006; 440:E9.
64. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:15–22.
65. Ammon CE. Spanish flu epidemic in 1918 in Geneva, Switzerland. *Euro Surveillance* 2002; 7:190–2.
66. Chowell G, Ammon CE, Hengartner NW, Hyman JM. Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland. *Vaccine* 2006; 24:6747–50.
67. Chowell G, Ammon CE, Hengartner NW, Hyman JM. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. 2006; 241:193–204.
68. Houseworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957–1966. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 40–8.
69. Foy HM, Cooney MK, Taylor J, Allan I, Chuang TY, Blumhagen J, Fox JP. Antibody response to influenza A/New Jersey and A/Victoria virus vaccines in 1976 and subsequent antibody levels after influenza A epidemics, 1977–1979. *J Infect Dis* 1980; 142:139–44.
70. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3:591–600.
71. Viboud C, Grais RF, Lafont BA, Miller MA, Simonsen L. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. *J Infect Dis* 2005; 192:233–48.
72. Chappuis S, Paccaud MF, Wunderli W. Surveillance of influenza in Switzerland between 1987 and 1995. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126:1135–42.
73. Brinkhof MW, Spoerri A, Birrer A, Hagmann R, Koch D, Zwahlen M. Influenza-attributable mortality among the elderly in Switzerland: Estimates and trend assessment for the years 1969–1999. *Swiss med wksly* 2006; 136:302–9.
74. Claas ECJ, Osterhaus ADME, van Beek R, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351:472–7.
75. de Jong JC, Claas EC, Osterhaus AD. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: Forerunner of a pandemic or just a scientifically interesting phenomenon and a useful exercise in pandemicology? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142:1252–6.
76. Lavanchy D. Le point de l’OMS: Numéro spécial sur la grippe A(H5N1) de Hong Kong *EuroSurveillance* 1998; 3.
77. Osterhaus ADME, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Claas EC. H5N1 influenza in Hong Kong: virus characterizations. *Vaccine* 2002; 20:S82–S3.
78. WHO. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1515–21.
79. WHO. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1). 2006. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_10_16/en/index.html.
80. Hehme N, Engelmann H, Kunzel W, Neumeier E, Sanger R. Pandemic preparedness: lessons learnt from H2N2 and H9N2 candidate vaccines. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002; 191: 203–8.
81. Qiu M, Fang F, Chen Y, Wang H, Chen Q, Chang H, Wang F, Zhang R, Chen Z. Protection against avian influenza H9N2 virus challenge by immunization with hemagglutinin- or neuraminidase-expressing DNA in BALB/c mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1124–31.
82. WHO. National Influenza Centres: Switzerland – Geneva. Dr W. Wunderli, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève www.who.int/csr/disease/influenza/centres/en/index.html.
83. Office fédéral de la santé publique, Unité de direction santé publique, transmissibles DM. *Epidémiologie de la grippe en 2004/2005, composition du vaccin 2005/2006 et recommandations*. Bulletin 2005; 41:738–41.
84. Egger M, Jennings S, Spuhler T, Zimmermann HP, Paccaud F, Somaini B. Sterblichkeit während Grippeepidemien in der Schweiz 1969–1985. *Schweiz Med Wschr* 1989; 119:434–9.
85. Lui KJ, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987; 77:712–6.
86. Nicholson KG. Impact of influenza and respiratory syncytial virus on mortality in England and Wales from January 1975 to December 1990. *Epidem Infect* 1996; 116:51–63.
87. Viboud C, Boelle PY, Pakdaman K, Carrat F, Valleron AJ, Flahault A. Influenza epidemics in the United States, France, and Australia, 1972–1997. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:32–9.
88. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Stijnen T, Smith DJ, van der LJ, Stricker BH. Annual revaccination

- against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292:2089–95.
89. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, Earn DJ, Simonsen L. Mortality due to influenza in the United States – an annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am J Epidemiol* 2006; 163:181–7.
 90. Hak E, Moons KG, Verheij TJ, Hoes AW. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2001; 161:1351–2.
 91. Glueck R. Pre-clinical and clinical investigation of the safety of a novel adjuvant for intranasal immunization. *Vaccine* 2001; 20:S42–S4.
 92. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293:987–97.
 93. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol* 2001; 64:262–8.
 94. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2116–22.
 95. Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2002; 112 Suppl 6A:28S–32S.
 96. Harper S, Klimov A, Uyeki T, Fukuda K. Influenza. *Clin Lab Med* 2002; 22: 863–82.
 97. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Detsky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, Stewart TE. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290:367–73.
 98. Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, Nichol KL. Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine. *Clin Infect Dis* 2003; 36:169–74.
 99. De Serres G, Toth E, M., Nard S, Grenier J-L, Roussel R, Tremblay M, Landry M, Robert Y, Rochette L, Skowronsky DM. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over four seasons. *Vaccine* 2005; 23:3726–32.
 100. Agyeman P, Duppenhaler A, Heininger U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004; 32:19-203.
 101. Tsolia MN, Logotheti I, Papadopoulou NG, Mavrikou M, Spyridis NP, Drossatou P, Kafetzis D, Konstantopoulos A. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006; 14: 5970–6.
 102. Khater F, Moorman JP. Complications of influenza. *South Med J* 2003; 96:740–3.
 103. Yao D, Kuwajima M, Kido H. Pathologic mechanisms of influenza encephalitis with an abnormal expression of inflammatory cytokines and accumulation of mini-plasmin. *J Med Invest* 2003; 50:1–8.
 104. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994–2002. *Virus Res* 2004; 103: 75–8.
 105. Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. 1997; 18:189–94.
 106. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, Glezen WP, Wittes J. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:137–44.
 107. Verweij M. Individual and collective considerations in public health: influenza vaccination in nursing homes. *Bioethics* 2001; 15:536–46.
 108. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362:1733–45.
 109. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med* 2005; 11:S5–S11.
 110. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003; 52:1–8.
 111. WHO. Influenza Vaccines. *Weekly Epidemiol Rec* 2002; 77:229–40.
 112. WHO. Recommended composition of influenza vaccines for use in the 2005/2006 season (northern hemisphere winter). *Weekly Epidemiol Rec* 2005; 8:65–76.
 113. Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, Daemen T, Medema J, Palache AM, Wilschut J. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005; 23: S26–S38.
 114. Cusi MG. Applications of influenza virosomes as a delivery system. *Hum Vaccin* 2006; 2:1–7.
 115. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, King J, Kotloff K, Bernstein DI, Hayden FG, Zangwill K, Yan L, Wolff M. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136:168–75.
 116. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD, CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118: 2298–312.
 117. Takada A, Matsushita S, Ninomiya A, Kawakawa Y, Kida H. Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice. *Vaccine* 2003; 21:3212–8.
 118. Zangwill KM. Cold-adapted, live attenuated intranasal influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 273–4.
 119. Ali T, Scott N, Kallas W, Halliwell ME, Savino C, Rosenberg E, Ferraro M, Hohmann E. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist). *Clin Infect Dis* 2004; 38:760–2.
 120. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, Fewlass C, Halloran ME, Longini IM, Jr., Glezen WP. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000–2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:65–73.
 121. McCarthy MW, Kockler DR. Trivalent intranasal influenza vaccine, live. *Ann Pharmacother* 2004; 38:2086–93.
 122. Belshe R, Lee M-S, Walker RE, Stoddard J, Mendelman PM. Safety, immunogenicity and efficacy of intranasal, live attenuated influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3:643–54.
 123. Muhamed G, Greenbaum E, Zakay-Rones Z. Neuraminidase antibody response to inactivated influenza virus vaccine following intranasal and intramuscular vaccination. *Isr Med Assoc J* 2006; 8:155–8.
 124. Treanor J, Nolan C, O'Brien D, Burt D, Lowell G, Linden J, Fries L. Intranasal administration of a proteosome-influenza vaccine is well-tolerated and induces serum and nasal secretion influenza antibodies in healthy human subjects. *Vaccine* 2006; 24:254–62.
 125. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, Spyr C, Steffen R. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350:896–903.
 126. Glenn GM, Taylor DN, Li X, Frankel S, Montemarano A, Alving CR. Transcutaneous immunization: a human vaccine delivery strategy using a patch. *Nat Med* 2000; 6:1403–6.

127. Glenn GM, Kenney RT. Mass vaccination: solutions in the skin. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 304:247–68.
128. Skountzou I, Quan FS, Jacob J, Compans RW, Kang SM. Transcutaneous immunization with inactivated influenza virus induces protective immune responses. *Vaccine* 2006; 24:6110–9.
129. Lambert PH, Liu M, Siegrist CA. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nat Med* 2005; 11: S54–S62.
130. Colombo C, Argiolas L, La Vecchia C, Negri E, Meloni G, Meloni T. Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001; 49:157–62.
131. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A. Safety of influenza vaccines in children. *Lancet* 2005; 366:803–4.
132. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001169.
133. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303–13.
134. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366:1165–74.
135. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365:773–80.
136. Mishin VP, Nedyalkova MS, Hayden FG, Gubareva LV. Protection afforded by intranasal immunization with the neuraminidase-lacking mutant of influenza A virus in a ferret model. *Vaccine* 2005; 23:2922–7.
137. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004876.
138. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004879.
139. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005; 23: 2851–61.
140. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333:889–93.
141. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18:957–1030.
142. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001269.
143. Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Influenza vaccination health impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. *Am J Prev Med* 2006; 31:72–9.
144. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Nicholson KG. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50–64 years of age. *Vaccine* 2006; 24:1035–43.
145. Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003; 21:3906–11.
146. Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, Watanabe Y, Washio M, Mori M, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. *Vaccine* 2006; 24:2537–43.
147. Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. *Vaccine* 2006; 24:5546–51.
148. Wang CS, Wang ST, Chou P. Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community. *Vaccine* 2002; 20:2494–9.
149. Joseph C, Goddard N. Influenza vaccine uptake in the elderly: results from a rapid assessment of the effectiveness of new government policy in England for the winters 2000/2001 and 2001/2002. *Vaccine* 2003; 21: 1137–48.
150. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29:1771–6.
151. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J. Influence of clinical outcome and outcome period definitions on estimates of absolute clinical and economic benefits of influenza vaccination in community dwelling elderly persons. *Vaccine* 2006; 24:1562–8.
152. van der Wouden JC, Bueving HJ, Poole P. Preventing influenza: an overview of systematic reviews. *Respir Med* 2005; 99:1341–9.
153. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002733.
154. Colquhoun A, Nicholson KG, Botha J, Raymond N. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997; 119:335–41.
155. Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2006; 6:138.
156. de Bruijn IA, Nauta J, Cramer WCM, Gerez L, Palache AM. Clinical experience with inactivated, virosomal influenza vaccine. *Vaccine* 2005; 23: S39–S49.
157. Lau JT, Yang X, Tsui HY, Kim JH. Prevalence of influenza vaccination and associated factors among community-dwelling Hong Kong residents of age 65 or above. *Vaccine* 2006; 24: 5526–34.
158. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Ped Infect Dis J* 2007; in press.
159. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, Lilac HA, Hall H, Klimov A, Fukuda K. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1655–63.
160. ACIP. Prevention and control of influenza. *MMWR* 2006; 55:1–42.
161. Nichol KL, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. Side Effects Associated with Influenza Vaccination in Healthy Working Adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996; 156:1546–50.
162. Allsup S, Gosney M, Haycox A, Fear S, Johnstone F. Side effects of influenza vaccination in healthy older people: a randomised single-blind placebo-controlled trial. *Gerontology* 2001; 47: 311–4.
163. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:834–40.
164. Miller RL, Cheng M, DiMango EA, Geromanos K, Rothman PB. T-cell responses and hypersensitivity to influenza and egg antigens among adults with asthma immunized with the influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:606–8.
165. Kursteiner O, Moser C, Lazar H, Durrer P. Inflenza® V – The influenza vac-

- cine with the lowest ovalbumin content. *Vaccine* 2006; 24:6632–5.
166. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Silva Jr J, Gershwin ME. Vaccines, viruses, and voodoo. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12:155–68.
 167. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, Chen RT. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292:2478–81.
 168. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, Manuel DG, Moineddin R, Wilson K. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166:2217–21.
 169. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339:1797–802.
 170. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB. Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981; 304:1557–61.
 171. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979–1980 and 1980–1981. Lack of an association with influenza vaccination. *J Am Med Assoc* 1982; 248:698–700.
 172. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barre syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006; 166:1301–4.
 173. Bueving HJ, van der Wouden JC. Influenza vaccination in healthy children. *Vaccine* 2006; 24:4901.
 174. Carrat F, Lavenu A, Cauchemez S, Deleger S. Repeated influenza vaccination of healthy children and adults: borrow now, pay later? *Epidemiol Infect* 2006; 134:63–70.
 175. Daley MF, Crane LA, Chandramouli V, Beaty BL, Barrow J, Allred N, Berman S, Kempe A. Influenza among healthy young children: changes in parental attitudes and predictors of immunization during the 2003 to 2004 influenza season. *Pediatrics* 2006; 117:e268–77.
 176. Edwards KM, Griffin MR. Influenza vaccination of children: can it be accomplished? *J Infect Dis* 2006; 194:1027–9.
 177. Greene GR, Lowe A, D'Agostino D. Influenza vaccine for school-aged children. *Pediatrics* 2006; 118:840–1.
 178. Heikkinen T. Influenza in children. *Acta Paediatr* 2006; 95:778–84.
 179. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine* 2006; 24:102–8.
 180. Principi N, Esposito S. Influenza vaccination in healthy children. *Vaccine* 2007; 25:401.
 181. Trollfors B. General vaccination of children against influenza? *Acta Paediatr* 2006; 95:774–7.
 182. Neuzil KM, Edwards KM. Influenza vaccines in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13:174–81.
 183. Neuzil KM. Influenza vaccine for children. *Clin Infect Dis* 2004; 38:689–91.
 184. Glezen WP. Influenza and hospitalizations in children. *N Engl J Med* 2000; 342:1752–3.
 185. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137:856–64.
 186. Chiu SS, Lau YL, Chan KH, Wong WH, Peiris JS. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med* 2002; 347:2097–103.
 187. Committee on Infectious Diseases. Reduction of the Influenza Burden in Children. *Pediatrics* 2002; 110:1246–52.
 188. Viboud C, Bjornstad ON, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT. Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza. *Science* 2006; 312:447–51.
 189. Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. Using Data on Social Contacts to Estimate Age-specific Transmission Parameters for Respiratory-spread Infectious Agents. *Am J Epidemiol* 2006; 164:936–44.
 190. Goodman MJ, Nordin JD, Harper P, Defor T, Zhou X. The safety of trivalent influenza vaccine among healthy children 6 to 24 months of age. *Pediatrics* 2006; 117:821–6.
 191. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003–2004 Influenza Vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics* 2005; 116:153–9.
 192. Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N, Berman S, Kempe A. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003–2004 season. *J Pediatr* 2006; 149:755–62.
 193. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, Dunn J, DeStefano F, Shay DK. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis* 2006; 194:1032–9.
 194. Beyer WEP. Routine influenza vaccination for healthy children – old concept, new technologies. *Arch Dis Child* 2000; 83:461–2.
 195. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094–102.
 196. Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, Chakraverty P, Brown DW, Boon AC, Zambon MC. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000; 107:1282–9.
 197. Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1315–22.
 198. Freeman DW, Barno A. Deaths from asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78:1172–5.
 199. Widelock D, Csizmas L, Klein S. Influenza, pregnancy and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963; 78:1–11.
 200. Steiner C, Holzmann H, Zwiauer KF, Popow-Kraupp T. Influenza A virus infection and cardiac arrhythmia during the neonatal period. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:782–4.
 201. Heining U, Büchler M, Schaad U. Vaccination des pédiatres contre la grippe: position des intéressés. Résultats d'une enquête réalisée dans un hôpital pédiatrique universitaire suisse., in *Bull BAG/OFSP*. 2003. p. 816–8.
 202. Baltimore RS, Jenson HB. New recommendations for influenza vaccination for children and pregnant women. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:74–6.
 203. Roberts S, Hollier LM, Sheffield J, Laibl V, Wendel GD, Jr. Cost-effectiveness of universal influenza vaccination in a pregnant population. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1323–9.
 204. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine* 2003; 21:3460–4.
 205. Brownstein JS, Wolfe CJ, Mandl KD. Empirical Evidence for the Effect of Airline Travel on Inter-Regional Influenza Spread in the United States. *PLoS Med* 2006; 3:e401.
 206. Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999; 28:548–51.
 207. Rose DN, Schechter CB, Sacks HS. Influenza and pneumococcal vaccination of HIV-infected patients: a policy analysis. *Am J Med* 1993; 94:161–8.
 208. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecu-

- tive 3-year study. *Vaccine* 2000; 18: 3040–9.
209. Math G. Influenza and its vaccination in HIV-AIDS patients. *Biomed & Pharmacother* 2000; 54:175–7.
210. Amendola A, Boschini A, Colzani D, Anselmi G, Oltolina A, Zucconi R, Begnini M, Besana S, Tanzi E, Zanetti AR. Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users. *J Med Virol* 2001; 65:644–8.
211. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine* 2002; 20:B29–B32.
212. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol* 2003; 26:307–15.
213. Malaspina A, Moir S, Orsega SM, Vasquez J, Miller NJ, Donoghue ET, Kottlilil S, Gezmu M, Follmann D, Vodeiko GM, Levandowski RA, Mican JM, Fauci AS. Compromised B cell responses to influenza vaccination in HIV-infected individuals. *J Infect Dis* 2005; 191:1442–50.
214. Ranieri R, Veronelli A, Santambrogio C, Pontiroli AE. Impact of influenza vaccine on response to vaccination with pneumococcal vaccine in HIV patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:407–9.
215. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, Weiss PJ, Olson PE, Kaplan AH, Wallace MR. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998; 16:1039–42.
216. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999; 18:825–31.
217. Macias J, Pineda JA, Leal M, Abad MA, Delgado J, Rosa R, Rubio A, Sanchez-Quijano A, Lissen E. HIV-1 plasma viremia not increased in patients receiving highly active antiretroviral therapy after influenza vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:46–8.
218. Pinto LA, Blazevic V, Anderson SA, Venzon DJ, Trubey CM, Rowe T, Katz JM, Liewehr D, Dolan MJ, Shearer GM. Influenza virus-stimulated generation of anti-human immunodeficiency virus (HIV) activity after influenza vaccination in HIV-infected individuals and healthy control subjects. *J Infect Dis* 2001; 183:1000–8.
219. Yamane N, Uemura H. Serological examination of IgE- and IgG-specific antibodies to egg protein during influenza virus immunization. *Epidem Infect* 1988; 100:291–9.
220. Kletz MR, Holland CL, Mendelson JS, Bielory L. Administration of egg-derived vaccines in patients with history of egg sensitivity. *Ann Allergy* 1990; 64:527–9.
221. Patel MS, Davis MM. Could a federal program to promote influenza vaccination among elders be cost-effective? *Prev Med* 2006; 42:240–6.
222. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine* 2006; 24:47–8.
223. Carrat F, Sahler C, Rogez S, Leruez-Ville M, Freymuth F, Le Gales C, Bungenier M, Housset B, Nicolas M, Rouzioux C. Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1842–8.
224. Szucs TD. Influenza. The role of burden-of-illness research. *Pharmacoeconomics*. 1999; 16:27–32.
225. Andre FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine* 2003; 21:593–5.
226. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S207–10.
227. Muller D, Nguyen-Van-Tam JS, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in the UK: A comparison of two monitoring methods during the 2002–2003 and 2003–2004 seasons. *Public Health* 2006; 120:1074–80.
228. Samad AH, Usul MH, Zakaria D, Ismail R, Tasset-Tisseau A, Baron-Papillon F, Follet A. Workplace vaccination against influenza in Malaysia: does the employer benefit? *J Occup Health* 2006; 48:1–10.
229. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, Burls A. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006; 24:1047–62.
230. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006; 24:4934–41.
231. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine* 2006; 24:4222–32.
232. Fischer WB, Pitkeathly M, Sansom MS. Amantadine blocks channel activity of the transmembrane segment of the NB protein from influenza B. *Eur Biophys J* 2001; 30:416–20.
233. Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999; 58:851–60.
234. Bright RA, Shay DK, Shu B. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295:891–4.
235. CDC. High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents. United States, 2005–2006 influenza season. *MMWR* 2006; 55:44–6.
236. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen HL, Roberts NA, Ohmit SE, Monto AS. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190:1627–30.
237. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*. 2007, Basel: Documed AG.