Preparing for Influenza Epidemics and Pandemics in the New Millennium

Theresa W.S. Tam, MD, FRCPC

The computerized world has been making great efforts to prepare for the Year 2000 (Y2K) problem, given the potential for major societal disruption if date-dependent software programs malfunction. On the other hand, pandemic influenza, a pathogen capable of creating far greater societal chaos than the "Millennium Bug", has received relatively little recognition and attention. In contrast to the timing of the Y2K problem, which can be predicted with great precision, we do not know when the next influenza pandemic will strike. Pandemic influenza has occurred at least three times this century, in 1918-19, 1957-58 and 1968-69, and another pandemic could be imminent. The pandemic of 1918-19 resulted in 20-40 million deaths worldwide and 30,000 to 50,000 deaths in Canada. Depending on the virulence and penetrance of infection, pandemic influenza could result in as many as 207,000 excess deaths, 734,000 hospitalizations and economic losses of \$167 billion in the United States,¹ and an estimated 9,000 to 51,000 deaths in Canada.

In 1997, an outbreak of influenza A H5N1 in Hong Kong dramatically heightened the public health community's awareness that a pandemic can occur at any time and may possess novel epidemiologic features.^{2,3} Influenza A/Hong Kong/156/97 (H5N1)-like viruses had only been known to cause outbreaks in birds but for reasons unknown, had jumped the species barrier resulting in 18 confirmed human cases and 6 deaths. Although the H5N1 viruses lacked the ability to spread efficiently from person to person, there was great concern that viruses with pandemic potential could emerge through genetic reassortment with human influenza viruses circulating in Hong Kong.⁴ The speed with which epi-

demiological events evolved and the large number of issues that had to be handled urgently during the Hong Kong outbreak acted as reminders of the need for contingency planning in the interpandemic period.

The establishment of national influenza pandemic planning committees and the development of contingency plans have been proceeding in various countries (including Canada, U.S., U.K., Switzerland, Australia, Japan, France, Belgium) and at the World Health Organization (WHO) for several years. The WHO pandemic guidelines were first implemented in 1997 during the Hong Kong outbreak and were subsequently revised, taking into consideration the risk assessment (data collection and evaluation) and risk management strategies found to be especially important during the outbreak.⁵ The Canadian "Contingency Plan for Pandemic Influenza" was first drafted in 1988 and then revised in 1996 by a working group composed of members from the National Advisory Committee on Immunization (NACI), the Advisory Committee on Epidemiology, the Technical Advisory Committee of Public Health Laboratory Directors and the federal government. Over 20 government agencies and professional groups approved the 1996 draft that outlines the core activities during interpandemic periods and steps to be taken if a new virus strain with pandemic potential is identified. Issues addressed include surveillance, laboratory diagnostic capacity, vaccine requirement, supply, distribution and adverse events monitoring, use of antivirals and information dissemination. Efforts are now required to develop contingency planning at the provincial/territorial and local health department levels. Of the 13 provinces and territories who responded to a recent LCDC poll, 7 have a working group on pandemic influenza

contingency planning and a draft contingency plan in place or in development, and two have just started organizing working groups.

Surveillance is critical to ensure early warning of new or re-emerging pathogens of epidemic and pandemic potential. A solid surveillance infrastructure must be in existence during the interpandemic period and contingency plans should be in place for rapid expansion of surveillance activities in the event of a novel virus or a pandemic alert. The Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada, coordinates the national influenza surveillance program, FluWatch, with the aim to provide timely data which provide a true reflection of influenza activity in Canada.⁶ FluWatch consists of 3 main components: 1) laboratory-based influenza virus identification; 2) influenza-like illness reporting by sentinel physicians; and 3) reporting of influenza activity level by provincial and territorial epidemiologists based on local outbreaks, absenteeism from school and work, laboratory and ILI data. Over 180 family physicians participated in the sentinel surveillance program in the 1998-99 season; efforts are still underway to improve participation and population-based representation. Detection of influenza outside of the normal influenza season usually comes from individual reports or investigations of unusual outbreaks (e.g., summertime outbreaks among cruise and land-based travellers); raising public health and health care provider awareness to investigate early and off season influenza-like illnesses, as well as year-round surveillance activities are needed. Hospital-based monitoring of influenza morbidity and mortality should be considered for the provision of timely information on the severity and impact of epidemics and pandemics. Enhanced surveillance during a pandemic may include surveillance at international travel clinics and of travellers from areas where new influenza strains have been identified. In the global context, increased influenza surveillance in Asia and other densely populated locations where there are opportunities for human-live animal contact may contribute to earlier detection of future pandemic viruses.⁷

Division of Respiratory Diseases, Laboratory Centre for Disease Control, Bureau of Infectious Diseases, Health Canada

New strides in influenza vaccine technology and antiviral therapy in recent years may also affect the management of future epidemics and pandemics. Vaccines are the principal means available to attenuate the impact of an influenza epidemic or pandemic. With today's egg-based manufacturing process, the first vaccine supplies would not be available for at least 3 months after a pandemic was identified. The emergence of human infections by avian influenza viruses (e.g., influenza A H5N1 and influenza A H9N2) that are lethal to eggs has also boosted efforts to find new ways to mass-produce influenza vaccines.^{4,8} These include producing vaccine with existing facilities (e.g., attenuating the effect of vaccine virus on eggs, use of avirulent surrogate viruses) and developing alternative techniques (e.g., cell culture grown virus, DNA vaccines).^{5,9} Live attenuated, cold-adapted, intranasally administered influenza virus vaccines have been shown to be safe and efficacious in young children, and may have a role in the prevention of influenza and influenza-related otitis media in this population.¹⁰

Ensuring a secure vaccine supply during a pandemic is one of the key elements of the Canadian Pandemic Contingency Plan. Increasing interpandemic use of influenza vaccine is the best way to build up manufacturing capacity and the vaccine distribution system, and will make expansion to pandemic levels of vaccination easier to achieve. The National Advisory

Committee on Immunization recommends annual influenza vaccination for the elderly and persons of any age with chronic medical conditions; an estimated seven million Canadians fall into these high-risk groups.¹¹ Although the amount of influenza vaccine distributed in Canada has been increasing in the past two decades, only 4.6 million doses are distributed annually and efforts must be made to further improve public awareness for influenza vaccination.

The only antiviral available in Canada for the chemoprophylaxis and treatment of influenza is amantadine; a related drug, rimantadine, is also available in the U.S. Limitations to the use of these drugs include side effects, lack of activity against influenza B and development of viral resistance. A new class of antivirals, the neuraminidase inhibitors, has been developed using structure-based drug design. These drugs specifically interfere with the action of influenza neuraminidase, an enzyme essential for replication of both type A and B viruses. Zanamivir is the first of these compounds to be licenced in the U.S. for the treatment of influenza A and B, but is not yet available in Canada. In adults, zanamivir reduced the severity and duration, by an average of 1 to 1.5 days, of uncomplicated influenza but further studies are required in populations at high risk for severe disease.^{12,13} In a recent clinical trial, zanamivir was 67% efficacious (95% CI:39%-83%) in preventing laboratory-

confirmed clinical influenza infection when administered once daily for 4 weeks during influenza season to adults under 65 years of age.¹⁴ Compliance with zanamivir may be an issue as it has to be inhaled; orally administered neuraminidase inhibitors are under development. The target sites of neuraminidase inhibitors are highly conserved and clinical resistance to these drugs has not been recognized as a significant problem to date. However, drug-resistant strains have been produced in the laboratory and there is a report of zanamivir resistance after prolonged use in an immunocompromised child with influenza B.¹⁵ Antivirals should not be considered as the main strategy for prophylaxis against influenza pandemics, in view of the cost, need for individual dosing for amantadine and follow up for those at increased risk of side effects, and the potential for non-compliance.

In summary, at the turn of the 21st century there will be more options for the prevention and treatment of influenza together with new telecommunications advances which can be utilized in the development of global and nationwide integrated surveillance and communication networks. The challenge will be to keep up with these new developments and determine their role in influenza control and prevention programs.

References follow French

Se préparer aux épidémies et aux pandémies de grippe du prochain millénaire

Theresa W.S. Tam, MD, FRCPC

L'univers de l'informatique fait de gros efforts pour se préparer au bogue du millénaire, étant donné les risques potentiels de perturbations majeures dans la société si les logiciels qui dépendent de l'exactitude des dates pour leur fonctionnement venaient à tomber en panne. À l'inverse, le virus grip-

pal à l'origine d'une pandémie, un pathogène capable de plonger la société dans un chaos bien plus important que le bogue du millénaire, n'est pas reconnu pour ce qu'il est et a fait l'objet de bien peu d'attention. Contrairement au bogue du millénaire dont on peut prévoir avec précision le moment où il frappera, on ne sait pas quand la prochaine pandémie de grippe va se manifester. Trois grandes

pandémies de grippe ont frappé au cours de ce siècle, en 1918-1919, en 1957-1958 et en 1968-1969, et une nouvelle pandémie pourrait bien être imminente. La pandémie de 1918-1919 a fait entre 20 et 40 millions de morts dans le monde et entre 30 000 et 50 000 victimes au Canada. Selon la virulence et la pénétration de l'infection, la pandémie pourrait se traduire par une surmortalité pouvant atteindre 207 000 cas, 734 000 hospitalisations et des pertes économiques de l'ordre de 167 milliards de dollars aux États-Unis,¹ et pour le Canada entre 9 000 et 51 000 décès selon les estimations.

En 1997, une flambée de grippe de type A H5N1 à Hong Kong a fortement sensi-
...voir Grippe, à la page 303

Division des maladies respiratoires, Laboratoire de lutte contre la maladie, Bureau des maladies infectieuses, Santé Canada

- in Montreal: Results of a cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;146(12):992-1002.
8. Strathdee S, Patrick D, Currie S, et al. Needle exchange is not enough: Lessons from the Vancouver injecting drug use study. *AIDS* 1997;11:F59-F65.
 9. Fischer B, Medved W, Rehm J, Gliksman L. Profile of illicit and un-treated opiate users in Toronto, Canada. *Addiction Research* (in press).
 10. Wall R, Rehm J, Fischer B, et al. The social cost of un-treated opiate use. *Health Economics* (under review).
 11. Ward J, Hall W, Mattick R. Role of methadone maintenance in opioid dependence. *Lancet* 1999;353:221-26.
 12. Bertschy G. Methadone maintenance treatment: An update. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:114-24.
 13. Ralston G, Wilson P. Methadone programs - The costs and benefits to society. *Pharmacoeconomics* 1996;10(4):321-26.
 14. Institute of Medicine. *Federal Regulation of Methadone Treatment*. Washington, DC: National Academy Press, 1995.
 15. Senay E, Uchtenhagen A. *Methadone in the Treatment of Opioid Dependence: A Review of the World Literature*. New York: Praeger, 1990.
 16. Ball JC, Lange W, Myres C, Friedman SR. Reducing the risk of AIDS through methadone maintenance treatment. *J Health Soc Behav* 1988;29:214-26.
 17. Simpson DD, Joe GW, Bracy SA. Six year follow-up of opioid addicts after admission to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1318-23.
 18. Fischer B. Prescriptions, power and politics: The turbulent history of methadone maintenance in Canada. *J Public Health Policy* (in press).
 19. Newman R, Whitehill WB. Double blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 1979;September(8):485-88.
 20. Grönbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: Impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:223-27.
 21. Torrens M, Domingo-Salvany A, Alonso J, et al. Methadone and quality of life. *Lancet* 1999;353:1101.
 22. Smart R, Everson A, Segal R, et al. A four-year follow-up study of narcotic-dependent persons receiving methadone maintenance substitution therapy. *Can J Public Health* 1977;68:55-58.

Received: March 12, 1999

Accepted: August 30, 1999

Grippe, de la page 294

bilisé la communauté de la santé publique au fait qu'une pandémie pouvait survenir à n'importe quel moment et présenter des caractéristiques épidémiologiques inédites.^{2,3} On pensait que les virus de la grippe de type *influenzae A*/Hong Kong/156/97 (H5N1) n'étaient responsables de flambées que chez les oiseaux mais, pour des raisons inconnues, ils sont passés d'une espèce à l'autre et ont été à l'origine de 18 cas confirmés chez l'être humain et de 6 décès. Bien que les virus de type H5N1 n'aient pas été capables de se propager facilement d'une personne à l'autre, on a beaucoup craint que des virus présentant un potentiel de pandémie apparaissent à la faveur d'un réassortiment génétique avec les virus de la grippe chez l'homme circulant à Hong Kong.⁴ La vitesse à laquelle les événements épidémiologiques ont évolué et le grand nombre de questions dont il a fallu se préoccuper d'urgence au cours de la flambée à Hong Kong ont servi à rappeler la nécessité de prévoir des plans d'urgence pendant la période interpandémique.

Depuis plusieurs années, divers pays dans le monde (dont le Canada, les É.-U., le R.-U., la Suisse, l'Australie, le Japon, la France et la Belgique) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) mettent sur pied des comités nationaux de planification en cas de pandémie de grippe et élaborent des plans d'urgence. Les directives de l'OMS en cas de pandémie ont été pour la première fois mises en application en 1997 lors de la flambée de Hong Kong, et ont fait l'objet d'une révision par la suite pour prendre en considération les stratégies d'évaluation des risques (évaluation et collecte des données)

et de gestion des risques jugées particulièrement importantes pendant la flambée.⁵ Au Canada, le plan d'urgence pour le cas d'une grippe pandémique a été mis au point initialement en 1988, puis révisé en 1996 par un groupe de travail composé de membres du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), du Comité consultatif de l'épidémiologie, du Comité consultatif technique des directeurs des laboratoires de la santé publique, et du gouvernement fédéral. Plus d'une vingtaine d'organismes publics et de regroupements professionnels ont approuvé l'ébauche du plan de 1996 qui décrit les principales activités à mener pendant les périodes d'interpandémie, ainsi que les mesures à prendre si une nouvelle souche de virus présentant un potentiel de pandémie était identifiée. Au nombre des activités figurant dans le plan, on trouve la surveillance, la capacité diagnostique des laboratoires, les exigences en matière de vaccins, les approvisionnements, la distribution et la surveillance des réactions indésirables, le recours aux antiviraux et la dissémination de l'information. Il y a lieu maintenant de mettre au point des plans d'urgence aux niveaux des services de santé locaux, provinciaux et territoriaux. Des treize provinces et territoires qui ont répondu à un sondage récent du LLCM, sept disposent d'un groupe de travail chargé de la planification d'urgence en cas de pandémie de grippe et ont un plan d'urgence en place ou en cours d'élaboration, et deux viennent tout juste de mettre sur pied un groupe de travail.

La surveillance est essentielle pour s'assurer de détecter très tôt la présence de nouveaux pathogènes ou de pathogènes ré-émergents au potentiel épidémique et

pandémique. Une solide infrastructure de surveillance doit exister au cours de la période interpandémique et des plans d'urgence doivent être en place pour déployer rapidement les activités de surveillance en cas d'apparition d'un nouveau virus ou d'alerte de pandémie possible. Le Laboratoire de lutte contre la maladie de Santé Canada coordonne le programme de surveillance nationale de la grippe, *FluWatch*, dans le but de disposer rapidement de données sur l'activité grippale réelle au Canada.⁶ *FluWatch* comprend trois volets principaux : 1) identification du virus de la grippe en laboratoire; 2) déclarations de maladies ressemblant à la grippe par les médecins sentinelles; et 3) déclarations du nombre de cas de grippe par les épidémiologistes des provinces et des territoires en fonction des données relatives aux flambées locales, à l'absentéisme dans les écoles et au travail, aux rapports des laboratoires et aux déclarations de syndrome grippal. En 1998-1999, plus de 180 médecins de famille ont participé aux programmes de surveillance par sentinelle; on continue de faire des efforts pour améliorer la participation et la représentation en fonction de la population. Le dépistage de la grippe en dehors de la saison normale est habituellement le fait de déclarations ou d'enquêtes individuelles relatives à des flambées inhabituelles (par ex., pendant l'été chez les voyageurs et les croisiéristes); il importe donc de davantage sensibiliser les prestataires de soins de santé et la santé publique à la nécessité d'enquêter sur les maladies ressemblant à la grippe rapidement ainsi que hors saison, sans oublier l'importance de maintenir la surveillance

...voir Grippe, à la page 312

12. Parran DT, Jr., Jasinski DR. Intravenous methylphenidate abuse: Prototype for prescription drug abuse. *Arch Intern Med* 1991;151:781-83.
13. Haglund RMJ, Howerton LL. Ritalin: Consequences of abuse in a clinical population. *Int J Addict* 1982;17(2):349-56.
14. Offord DR, Boyle MH, Szatmari P, et al. Ontario Child Health Study II. Six-month prevalence of disorder and rates of service utilization. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:832-36.
15. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. National Survey Results on Drug Use from the Monitoring the Future Study, 1975-1995: Volume I Secondary School Students (NIH 96-4139). Washington: National Institute on Drug Abuse, 1996.
16. Adlaf EM, Ivis FJ, Smart RG, Walsh GW. Ontario Student Drug Use Survey: 1977-1995. Toronto: Addiction Research Foundation, 1995.
17. Poulin C, Wilbur B. Nova Scotia Student Drug Use 1996: Technical Report. Halifax: Nova Scotia Drug Dependency Services and Dalhousie University, 1996.
18. Adlaf EM, Ivis FJ, Smart RG. Ontario Student Drug Use Survey: 1977-1997. Toronto: Addiction Research Foundation, 1997.
19. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 5.0. College Station: Stata Corporation, 1997.
20. National Institute on Drug Abuse. Epidemiological Trends in Drug Abuse, Volume II. Proceedings: Community Epidemiology Work Group, December 1997. Washington, DC, 1998.

Received: November 30, 1998

Accepted: May 31, 1999

Grippe, de la page 303

tout au long de l'année. La surveillance hospitalière de la morbidité et de la mortalité dues à la grippe devrait être envisagée comme moyen de disposer de données exactes sur la gravité et sur l'impact des épidémies et des pandémies. Le renforcement de la surveillance pendant une pandémie peut comprendre la surveillance des cliniques pour les voyageurs internationaux et celle de ces derniers lorsqu'ils proviennent de régions où de nouvelles souches ont été identifiées. Au niveau mondial, le renforcement de la surveillance de la grippe en Asie ainsi que dans d'autres régions densément peuplées où il existe des possibilités de contact entre l'homme et l'animal peut contribuer à une détection précoce des futurs virus à caractère pandémique.⁷

De nouveaux progrès dans les technologies de vaccination contre la grippe et dans les thérapies antivirales au cours des dernières années vont aussi influencer la gestion des futures pandémies et épidémies. La vaccination est le principal outil disponible pour atténuer l'impact d'une épidémie ou d'une pandémie de grippe. Le processus de fabrication des vaccins à partir des oeufs que l'on utilise aujourd'hui fait que les premiers vaccins ne seraient pas disponibles avant au moins trois mois après le déclenchement d'une pandémie. L'émergence d'infections humaines par des virus de la grippe aviaire (par ex., *influenzae A H5N1* et *influenzae A H9N2*) qui sont mortels pour les oeufs a accentué les efforts pour trouver de nouvelles façons de produire des vaccins antigrippaux en grande quantité.^{4,8} Il s'agit notamment de fabriquer des vaccins avec les moyens existants (par ex., en atténuant la virulence du vaccin sur les oeufs, en recourant à des virus de substitution avirulents) et en mettant au point d'autres tech-

niques (par ex., culture cellulaire de virus, vaccins ADN).^{5,9} On a montré que les vaccins antigrippaux vivants atténués, adaptés au froid et administrés par voie intranasale, étaient efficaces et sans danger chez les jeunes enfants, et qu'ils pouvaient prévenir la grippe et l'otite moyenne due à la grippe au sein de cette population.¹⁰

Un des principaux éléments du plan d'urgence pour le cas d'une grippe pandémique au Canada est de garantir un approvisionnement en vaccins sécuritaires au cours de la pandémie. L'augmentation de la vaccination antigrippale entre les pandémies est la meilleure façon de renforcer la capacité de fabrication et le système de distribution des vaccins, tout en facilitant le passage à des niveaux pandémiques de vaccination. Le Comité consultatif national de l'immunisation recommande de vacciner chaque année contre la grippe les personnes âgées ainsi que toutes celles souffrant de maladies chroniques; on estime que 7 millions de Canadiens appartiennent à ces groupes à risque élevé.¹¹ Bien que la quantité de vaccin antigrippal distribuée au Canada ait augmenté au cours des vingt dernières années, 4,6 millions de doses seulement sont distribuées chaque année, et il convient de redoubler d'efforts pour sensibiliser davantage le public à la vaccination contre la grippe.

Le seul antiviral disponible au Canada pour la chimioprophylaxie et le traitement de la grippe est l'amantadine; un médicament voisin, la rimantadine, est également disponible aux États-Unis. L'utilisation de ces médicaments présente comme restrictions des effets secondaires, un manque d'efficacité contre la grippe de type B et le développement d'une résistance virale. Une nouvelle catégorie d'antiviraux, les inhibiteurs de la neuraminidase, a été mise au point à partir d'une conception

rationnelle de médicament. Ces médicaments agissent spécifiquement sur l'action de la neuraminidase de la grippe, un enzyme essentiel pour la réplication des virus de type A et B. Le zanamivir est le premier composé à être autorisé aux États-Unis pour soigner les infections grippales A et B, mais n'est pas encore disponible au Canada. Chez les adultes, le zanamivir a permis d'atténuer la gravité et de réduire de 1 à 1 journée et demi la durée d'une infection grippale sans complication, mais d'autres études sont nécessaires pour les populations à risque élevé de pathologie grave.^{12,13} Lors d'un essai clinique récent, l'efficacité du zanamivir a été de 67 % (95 % IC : 39 % – 83 %) pour prévenir l'infection grippale confirmée en laboratoire, en l'administrant une fois par jour pendant quatre semaines au cours de la saison des gripes à des adultes de moins de 65 ans.¹⁴ La tolérance au zanamivir peut faire problème car il doit être inhalé; les inhibiteurs de la neuraminidase par ingestion orale sont en cours de développement. Les cibles des inhibiteurs de la neuraminidase sont fortement concentrées et la résistance clinique à ces médicaments n'a jusqu'à maintenant pas été considérée comme un problème grave. Toutefois, des souches résistantes au médicament ont été produites en laboratoire et on a rapporté un cas de résistance au zanamivir après utilisation prolongée chez un enfant immuno-déprimé souffrant de la grippe de type B.¹⁵ Les antiviraux ne devraient pas être considérés comme la principale stratégie de prophylaxie contre les pandémies de grippe, étant donné leur coût, le besoin de doser individuellement l'amantadine et le suivi à faire auprès de ceux qui courent davantage de risques d'effets indésirables, et enfin à cause du potentiel de non observance.

...voir Grippe, à la page 319

14. Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD, et al. Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis - United States, 1985-1994. *MMWR* 1995;44 (Supplement 4):1-13.
15. EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. *J Epidemiol Commun Health* 1991;45:52-58.
16. CDC. Economic burden of spina bifida - United States, 1980-1990. *MMWR* 1989;38:264-67.
17. Morris CD, Menashe VD. 25-year mortality after surgical repair of congenital heart defect in childhood. A population-based cohort study. *JAMA* 1991;266:3447-52.
18. Grupe WE. The dilemma of intrauterine diagnosis of congenital renal disease. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:629-38.
19. Chervenak FA, Berkowitz RL, Tortora M, et al. The management of fetal hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:933-42.
20. Ling EW, Sosuan LC, Hall JC. Congenital anomalies: An increasingly important cause of mortality and workload in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatology* 1991;8:164-69.

Received: November 30, 1998

Accepted: April 23, 1999

Grippe, de la page 312

En résumé, au tournant du 21^e siècle, il va exister davantage de moyens de prévenir et de traiter la grippe, moyens qui vont venir s'ajouter aux progrès des télécommunications qui peuvent servir à mettre en place des réseaux intégrés de communication et de surveillance nationaux et mondiaux. Tout le défi consistera à ne pas se laisser distancer par ces progrès et à bien définir leur rôle dans les programmes de prévention et de lutte contre la grippe.

BIBLIOGRAPHIE/REFERENCES

1. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5(5):659-71.
2. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351(9101):467-71.
3. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* 1999;180(2):505-8.
4. Claas EC, de Jong JC, van Beek R, et al. Human influenza virus A/Hong/Kong/156/97 (H5N1) infection. *Vaccine* 1998;16(9-10):977-78.
5. Snacken R, Kendal AP, Haahehn LR, Wood JM. The next influenza pandemic: Lessons from Hong Kong, 1997. *Emerg Infect Dis* 1999;5(2):195-203.
6. Buck P, Herman S, Scott C, et al. Influenza in Canada 1997-1998 season. *Can Commun Dis Rep* 1998;24(1):169-76.
7. Hampson AW, Cox NJ. Global surveillance for pandemic influenza: Are we prepared? In: Brown LE, Hampson AW, Wester RG (Eds.), *Options for the Control of Influenza III*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science Publishers, 1996;50-59.
8. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354(9182):916-17.
9. Li S, Liu C, Klimov A, et al. Recombinant influenza A virus vaccines for the pathogenic human A/Hong Kong/97 (H5N1) viruses. *J Infect Dis* 1999;179(5):1132-38.
10. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338(20):1405-12.
11. National Advisory Committee on Immunization. Statement on influenza vaccine for the 1999-2000 season. *Can Commun Dis Rep* 1999;25(ACS-2):1-16.
12. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180(2):254-61.
13. The MIST Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352(9144):1877-81.
14. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-35.