



# Canada Communicable Disease Report

# Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date of Publication: 1 July 2000

Vol. 26 (ACS-3, 4, 5)/(DCC-3, 4, 5)

Date de publication : 1<sup>er</sup> juillet 2000

## Contained in this issue:

Statement on Immunization for Lyme Disease (ACS-3)	1
Supplementary Statement on Hepatitis A Vaccine (ACS-4)	12
Statement on Alternate Adolescent Schedule for Hepatitis B Vaccine (ACS-5)	19

## Contenu du présent numéro :

Déclaration sur la vaccination contre la maladie de Lyme (DCC-3)	1
Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre l'hépatite A (DCC-4)	12
Déclaration sur un schéma révisé pour la vaccination des adolescents contre l'hépatite B (DCC-5)	19

### An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*\*

### STATEMENT ON IMMUNIZATION FOR LYME DISEASE (ACS-3)

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

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

### DÉCLARATION SUR LA VACCINATION CONTRE LA MALADIE DE LYME (DCC-3)

#### PREAMBLE

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

#### INTRODUCTION

Lyme disease is a tick-borne zoonosis caused by infection with the spirochete, *Borrelia burgdorferi*. In the United States, the disease is mostly localized to states in the northeastern, mid-

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

**Liaison Representatives:** Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. G. Delage (CPS), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. J. Livengood (CDC), Dr. A.E. McCarthy (ND), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CIDS), Dr. J. Waters (CCMOH).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. J. Calver (BBR), Dr. A. King (LCDC), Dr. P. Riben (MSB).

† This statement was prepared by Dr. B. Ward and approved by NACI.

#### PRÉAMBULE

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

#### INTRODUCTION

La maladie de Lyme est une zoonose provoquée par le spirochète *Borrelia burgdorferi* qui est transmis par une tique. Aux États-Unis, la maladie est surtout observée dans les États du nord-est, du centre de la

\* **Membres :** Dr V. Marchessault (président), Dr J. Spika (secrétaire général), N. Armstrong (secrétaire administrative), Dr I. Bowmer, Dr G. De Serres, Dr P. DeWals, Dr S. Dobson, Dr J. Embree, Dr I. Gemmill, Dr M. Naus, Dr P. Orr, Dr B. Ward, A. Zierler.

**Représentants de liaison :** Dr J. Carsley (ACSP), Dr G. Delage (SCP), Dr M. Douville-Fradet (CCE), Dr T. Freeman (CMFC), Dr J. Livengood (CDC), Dr A.E. McCarthy (DN), Dr J. Salzman (CCMTMV), Dr L. Samson (SCMI), Dr J. Waters (CCMOH).

**Représentants d'office :** Dr J. Calver (BPBR), Dr A. King (LLCM), Dr P. Riben (DGSM).

† Cette déclaration a été préparée par le Dr B. Ward et approuvée par le CCNI.

Atlantic, and upper north-central regions, and to several counties in northwestern California. The number of annually reported cases of Lyme disease in the United States has increased about 25-fold since national surveillance began in 1982, and a mean of approximately 12,500 cases were reported annually by states to the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) from 1993-1997<sup>(1-3)</sup>. In Canada, only 278 cases that met the Canadian surveillance case definition for Lyme disease were reported to the Laboratory Centre for Disease Control (LCDC) between 1987-1996 (Dr. P. Sockett, Bureau of Infectious Diseases, LCDC, Ottawa: personal communication, 2000). However, Lyme disease was not a reportable illness in all provinces during this period; therefore, this number is likely to be an underestimate. Indeed, between 1984 and 1994, a total of 205 cases of Lyme disease were reported to the Ontario Ministry of Health and less than half of these cases (n = 105) appear to have been acquired locally<sup>(4)</sup>. Virtually all of the cases reported in other provinces could be epidemiologically linked to travel or exposures in endemic areas of the United States (Dr. P. Sockett, Bureau of Infectious Diseases, LCDC, Ottawa: personal communication, 2000).

*Ixodes* ticks (the vector) are widely distributed in the southern regions of Canada<sup>(5-7)</sup> and surveillance in southern Ontario and Quebec has recently demonstrated that a small proportion (< 10%) of these ticks are infected with *Borrelia burgdorferi* (L. Trudel, Laboratoire de santé publique du Québec, Ste-Anne de Bellevue, Dr. H. Artsob, Zoonotic Diseases Section, Bureau of Microbiology, LCDC, Winnipeg: personal communications, 2000). At the current time, vector ticks are known to be established in only two localized regions of southern Canada: (1) *Ixodes pacificus* is present in regions of the Fraser delta, the Gulf Islands, and Vancouver Island; and (2) reproducing populations of *I. scapularis* are established along the north shore of Lake Erie (Long Point, Point Pelee, Rondeau Provincial Park)<sup>(6)</sup>. Although adult vector ticks (occasionally infected with *B. burgdorferi*) have been identified in southern regions of most other provinces, it is highly likely that these isolations represent 'adventitious ticks' carried by migratory birds from endemic areas of the United States<sup>(4)</sup>. Even in American regions with high transmission rates of Lyme Disease (incidence > 1%), the disease remains very focal in nature and the risk of infection varies greatly from county to county and even within individual counties<sup>(3)</sup>. **There are no such regions of high transmission in Canada.**

Lyme disease most often presents with a characteristic rash (erythema migrans), accompanied by nonspecific symptoms such as fever, malaise, fatigue, headache, myalgia, and arthralgia<sup>(8-10)</sup>. The incubation period from infection to onset of erythema migrans is typically 7 to 14 days, but may be as short as 3 days and as long as 30 days. Erythema migrans is observed in at least 85% of patients with symptomatic infection<sup>(8)</sup>; however, a small proportion of infected individuals have no recognized illness (asymptomatic infection determined by serologic testing), or manifest only nonspecific symptoms such as fever, headache, fatigue, and myalgia. Persons with known exposure in the endemic area and erythema migrans have a high likelihood of Lyme disease<sup>(8)</sup>. Co-infection with *Babesia* sp. is occasionally reported, as the vector for both organisms is the *Ixodes* tick<sup>(7)</sup>.

côte Atlantique et du Centre-Nord, et dans plusieurs comtés du nord-ouest de la Californie. Le nombre de cas de maladie de Lyme déclarés chaque année aux États-Unis est environ 25 fois plus élevé aujourd'hui qu'au début de la surveillance nationale en 1982. Entre 1993 et 1997, 12 500 cas ont été déclarés en moyenne chaque année par divers États aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis<sup>(1-3)</sup>. Au Canada, seulement 278 cas satisfaisant à la définition de cas de maladie de Lyme utilisée pour les fins de la surveillance au Canada ont été déclarés au Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM) entre 1987 et 1996 (D<sup>r</sup> P. Sockett, Bureau des maladies infectieuses, LLCM [Ottawa] : communication personnelle, 2000). Il faut cependant noter que la maladie de Lyme n'était pas une maladie à déclaration obligatoire dans toutes les provinces durant cette période, par conséquent, ce nombre est probablement inférieur à la réalité. En effet, entre 1984 et 1994, 205 cas de maladie de Lyme ont été signalés au ministère de la Santé de l'Ontario et, dans plus de la moitié de ces cas (n = 105), la maladie semble avoir été contractée localement<sup>(4)</sup>. Pratiquement tous les cas déclarés dans d'autres provinces ont pu être liés épidémiologiquement à des voyages ou une exposition dans des régions des États-Unis où la maladie est endémique (D<sup>r</sup> P. Sockett, Bureau des maladies infectieuses, LLCM [Ottawa] : communication personnelle, 2000).

Des tiques appartenant au genre *Ixodes* (le vecteur), sont largement distribués dans les régions méridionales du Canada<sup>(5-7)</sup> et la surveillance dans le sud de l'Ontario et du Québec a récemment permis d'établir qu'une faible proportion (< 10 %) de ces tiques est infectée par *Borrelia burgdorferi* (L. Trudel, Laboratoire de santé publique du Québec [Ste-Anne de Bellevue], D<sup>r</sup> H. Artsob, Section des zoonoses, Bureau de microbiologie, LLCM [Winnipeg] : communications personnelles, 2000). À l'heure actuelle, on sait que les tiques vectrices sont établies dans deux régions localisées du sud du Canada : 1) *Ixodes pacificus* est présent dans les régions du delta du Fraser, les îles Gulf et l'île de Vancouver; et 2) des populations reproductrices de *I. scapularis* sont établies le long de la côte nord du lac Érié (Long Point, Pointe Pelée, parc provincial Rondeau)<sup>(6)</sup>. Bien que des tiques vectrices adultes (parfois infectées par *B. burgdorferi*) aient été trouvées dans le sud de la plupart des autres provinces, il est fort probable que ces isolations représentent des tiques transportées par des oiseaux migrateurs à partir de régions endémiques des États-Unis<sup>(4)</sup>. Même dans les régions des États-Unis où l'on observe des taux de transmission élevés de la maladie de Lyme (incidence > 1 %), la maladie continue de se produire dans des régions circonscrites et le risque d'infection varie grandement d'un comté à l'autre et même à l'intérieur d'un même comté<sup>(3)</sup>. **Au Canada, il n'existe aucune région semblable où l'on observe une forte transmission de la maladie.**

La maladie de Lyme se manifeste le plus souvent par une éruption caractéristique (érythème migrant) accompagnée de symptômes non spécifiques comme la fièvre, un malaise, de la fatigue, des céphalées, des myalgies et des arthralgies<sup>(8-10)</sup>. La période d'incubation entre l'infection et l'apparition de l'érythème migrant dure habituellement entre 7 et 14 jours, mais l'on a noté des durées extrêmes de 3 et 30 jours. L'érythème migrant est observé chez au moins 85 % des patients atteints d'une infection symptomatique<sup>(8)</sup>; toutefois, une faible proportion de personnes infectées n'ont aucune maladie clinique (infection asymptomatique diagnostiquée par une épreuve sérologique) ou ne présentent que des symptômes non spécifiques comme de la fièvre, des maux de tête, de la fatigue et des myalgies. Les personnes qui ont été exposées à des tiques dans les régions où la maladie est endémique et qui sont porteuses d'un érythème migrant seront fort probablement atteintes de la maladie de Lyme<sup>(8)</sup>. L'infection concomitante par *Babesia* sp. est parfois signalée étant donné que la tique *Ixodes* est le vecteur de ces deux organismes<sup>(7)</sup>.

Lyme disease spirochetes disseminate from the site of inoculation by cutaneous, lymphatic, and bloodborne routes. The signs of early disseminated infection usually occur days to weeks after the appearance of a solitary erythema migrans lesion. In addition to multiple (secondary) erythema migrans lesions, early disseminated infection may manifest as disease of the nervous system, the musculoskeletal system, or the heart<sup>(8-10)</sup>. Neurologic manifestations include lymphocytic meningitis, cranial neuropathy (especially facial nerve palsy), and radiculoneuritis. Musculoskeletal manifestations may include migratory joint and muscle pains, with or without objective signs of joint swelling. Cardiac manifestations are rare but may include transient atrioventricular blocks of varying degree.

Without treatment, *B. burgdorferi* infection typically progresses to late disseminated disease weeks to months after infection<sup>(8-10)</sup>. The most common manifestation of late disseminated Lyme disease is intermittent arthritis of one or a few joints – usually large, weight-bearing joints such as the knee. Less frequently, patients develop chronic axonal polyneuropathy or encephalopathy, the latter manifested by subtle cognitive disorders, sleep disturbance, fatigue, and personality changes. Infrequently, Lyme disease morbidity may be severe, chronic, and disabling, especially if the disease is treated late<sup>(8-10)</sup>. In its early stages, the disease is readily cured with oral antibiotics. However, untreated or inadequately treated infection may progress to late-stage rheumatologic or neurologic complications requiring more intensive therapy. Lyme disease is rarely, if ever, fatal. An ill-defined ‘post-Lyme disease syndrome’ appears to occur in some individuals following treatment for Lyme disease<sup>(10-12)</sup>.

Most *B. burgdorferi* infections are thought to result from periresidential exposure to ticks during property maintenance, recreation, and leisure activities in endemic areas<sup>(3,13)</sup>. Therefore, individuals who live or work in residential areas surrounded by woods or overgrown brush infested by vector ticks are at risk of acquiring Lyme disease. In addition, persons who participate in recreational activities, such as hiking, camping, fishing, and hunting in tick habitat, or engage in outdoor occupations, such as landscaping, brush clearing, forestry, and wildlife and parks management in endemic areas, are at risk of acquiring Lyme disease<sup>(3,14)</sup>.

## PERSONAL PROTECTION

The first line of defense against Lyme disease and other tick-borne illnesses includes the avoidance of tick-infested habitats, use of personal protective measures, such as repellents and protective clothing, and checking for and removing attached ticks<sup>(3,15)</sup>. Long sleeved shirts and long pants that are tight at the wrists and ankles (or tucked into work gloves or socks) can act as effective barriers. Light coloured clothing (e.g. shirts, pants, socks) can aid in the detection of ticks that have not yet attached. A hat should be worn in areas where contact with vegetation cannot be avoided (e.g. dense woods, high grasses, or thickets).

Ticks can be deterred to some extent by insect repellents containing N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). Although many DEET-containing formulations are available ranging in concentration

Les spirochètes qui causent la maladie de Lyme se disséminent à partir du site d’inoculation par les voies cutanée, lymphatique et sanguine. Les signes d’une infection disséminée précoce se manifestent habituellement entre quelques jours et quelques semaines après l’apparition d’une lésion d’érythème migrant unique. Outre des lésions d’érythème migrant multiples (secondaires), l’infection disséminée précoce peut s’accompagner de manifestations neurologiques, musculosquelettiques ou cardiaques<sup>(8-10)</sup>. Les manifestations neurologiques englobent une méningite lymphocytaire, une neuropathie des nerfs crâniens (en particulier une paralysie faciale) et une polyradiculonévrite. Quant aux manifestations musculosquelettiques, elles peuvent englober des douleurs articulaires et musculaires migratoires avec ou sans signes objectifs d’inflammation articulaire. Les manifestations cardiaques sont rares, mais peuvent englober des blocs auriculo-ventriculaires transitoires de degrés divers.

Si elle n’est pas traitée, l’infection due à *B. burgdorferi* progresse habituellement vers la maladie disséminée tardive quelques semaines à quelques mois après l’infection<sup>(8-10)</sup>. La manifestation la plus courante de la maladie de Lyme disséminée tardive est une arthrite intermittente d’une ou de plusieurs articulations – habituellement de grosses articulations portantes comme les genoux. Quelquefois, les patients développent une polyneuropathie axonale ou une encéphalopathie chronique, laquelle se manifeste par des troubles cognitifs légers, des troubles du sommeil, de la fatigue et des changements de personnalité. Dans certains cas, la maladie de Lyme peut être sévère, chronique et débilitante, en particulier si elle n’est traitée que tardivement<sup>(8-10)</sup>. Au cours des premiers stades, la maladie peut être guérie facilement par une antibiothérapie orale. Cependant, une infection non traitée ou traitée de façon inadéquate peut évoluer et donner lieu à des complications rhumatologiques ou neurologiques tardives nécessitant une thérapie plus intensive. La maladie de Lyme est rarement sinon jamais fatale. Un syndrome post-infectieux mal défini semble survenir chez certaines personnes après le traitement de la maladie de Lyme<sup>(10-12)</sup>.

On croit que la plupart des infections dues à *B. burgdorferi* sont attribuables à une exposition aux tiques pendant des travaux d’entretien autour de la maison ou des activités de loisir ou de détente dans des régions où les tiques sont endémiques<sup>(3,13)</sup>. Aussi, les personnes qui vivent ou travaillent dans des zones résidentielles entourées de boisés ou de broussailles denses infestés de tiques vectrices risquent-elles de contracter la maladie de Lyme. En outre, les personnes qui prennent part à des activités récréatives comme la randonnée, le camping, la pêche et la chasse dans des habitats où l’on trouve des tiques ou qui travaillent en plein air (aménagement paysager, débroussaillage, foresterie ou gestion de la faune et des parcs) dans des régions d’endémicité risquent de contracter la maladie<sup>(3,14)</sup>.

## PROTECTION PERSONNELLE

La meilleure façon de se protéger contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmises par des tiques consiste à éviter les habitats infestés par ces acariens, à appliquer des mesures protectrices, comme l’utilisation d’un insectifuge et le port de vêtements protecteurs, à s’examiner la peau et à enlever les tiques qui s’y sont fixées<sup>(3,15)</sup>. Les chemises et les pantalons qui se referment aux chevilles et aux poignets (ou qui sont rentrés dans les chaussettes et les gants de travail) peut représenter des barrières efficaces. De plus, le port de vêtements clairs (p. ex., chemises, pantalons et bas) peuvent faciliter la détection des tiques qui ne sont pas encore fixées sur la peau. Il est conseillé de porter un chapeau dans les endroits où il est impossible d’empêcher le contact avec la végétation (p. ex., boisés denses, herbes longues ou broussailles).

Enfin, il est possible de se protéger contre les tiques en portant un insectifuge contenant du N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET). Bien qu’on trouve sur le marché de nombreux produits à base de DEET dont la

from 15% to 100%, maximum deterrence is achieved with products containing approximately 30% DEET. All such products need to be applied often (every 1 to 2 hours) for optimal efficacy and are less effective with heavy sweating or wetting. Frequent and heavy application of DEET-containing repellents can result in serious neurologic complications in children (e.g. seizures)<sup>(16)</sup>. Such events are rare however and the risk is low when used according to product label instructions<sup>(17)</sup>. Repellents should be applied as recommended only to exposed and intact skin. Specifically, repellents should not be applied to diseased or abraded skin, or to the face and hands of children. Skin should be washed with soap and water as soon as possible after leaving the risk area. Permethrin (a synthetic pyrethroid) is available as a spray in animal care stores for application on clothing and cloth (e.g. tent screens) only. Permethrin kills ticks on contact. Daily inspection for attached ticks is also critically important. Animal studies suggest that transmission of *B. burgdorferi* from infected ticks usually requires at least 24 hours and often as long as 48 hours<sup>(18,19)</sup>. As a result, daily inspection and prompt removal of ticks can prevent transmission.

Particular attention should be given to children and to exposed, hairy areas of the body where ticks often attach (e.g. head, nape of neck). Ticks should not be squeezed during removal. The preferred technique requires firm application of fine tweezers as close to the skin as possible and removal of the tick straight backwards without rotation. Fingers should not be used to remove ticks. If this is unavoidable, gloves should be worn and/or exposed skin should be washed with soap and water immediately after removal of the tick(s).

## PREPARATIONS USED IMMUNIZATION

Two Lyme disease vaccines have recently been developed using recombinant *B. burgdorferi* lipidated outer surface protein A (rOspA) as immunogen (LYMERix<sup>TM</sup>, SmithKline Beecham Pharma; ImuLyme<sup>TM</sup>, Aventis Pasteur Limited). At this time, only LYMERix<sup>TM</sup> has been licensed by the Health Protection Branch for use in Canada, and this statement applies only to the use of this vaccine. Each dose of this vaccine contains 30 g of OspA produced in *Escherichia coli* adsorbed onto aluminum hydroxide adjuvant (0.5 mg). Supplemental statements will be provided as additional Lyme disease vaccines are licensed.

## Mechanism of action

The protection afforded by currently available Lyme vaccines are dependent on the development of a humoral immune response to rOspA<sup>(20)</sup>. These antibodies are ingested by the tick from the immunized host during feeding and are active against the *Borrelia* spirochetes in the gut of the tick. Expression of OspA is rapidly downregulated by the Lyme bacterium in response to the blood meal<sup>(21)</sup>. As a result, the protection conferred by the vaccine depends wholly upon the delivery of high titres of pre-formed antibodies to the gut of an infected tick during feeding.

Antigenic differences in OspA occur between and within *B. burgdorferi* genospecies (e.g. *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii*, *B. garinii*) in both North America and Europe. Although a wide range of mutations, frameshifts, and recombination events

concentration varie de 15 % à 100 %, ce sont les produits qui contiennent environ 30 % de DEET qui sont les plus efficaces. Mais pour être vraiment efficaces, ces insectifuges doivent être appliqués souvent (toutes les heures ou aux deux heures) et sont moins efficaces en cas de sudation profuse ou si la peau est mouillée. Les applications fréquentes et abondantes d'insectifuge contenant du DEET peuvent provoquer des troubles neurologiques sévères chez les enfants (p. ex., troubles convulsifs)<sup>(16)</sup>. Notons toutefois que de tels incidents sont rares et que le risque est faible si le produit est utilisé selon les instructions qui figurent sur l'étiquette du produit<sup>(17)</sup>. Les insectifuges devraient être appliqués seulement sur la peau exposée et intacte. Ils ne doivent surtout jamais être appliqués sur une peau lésée non plus que sur le visage ou les mains des enfants. On recommande de laver la peau avec de l'eau et du savon le plus tôt possible après avoir quitté la zone à risque. La perméthrine (un pyréthroïde synthétique) est vendue en atomiseur dans les animaleries pour application sur les vêtements et les tissus (p. ex., sur les moustiquaires des tentes) seulement. La perméthrine tue les tiques au moindre contact. L'examen quotidien de la peau pour y déceler la présence de tiques est également une mesure de protection importante. Des études animales semblent indiquer que la transmission de *B. burgdorferi* par des tiques infectées ne survient qu'après un délai de 24 à 48 heures<sup>(18,19)</sup>. Par conséquent, une inspection quotidienne et le retrait des tiques fixées peuvent prévenir la transmission.

Il faudrait accorder une attention particulière aux enfants et aux zones exposées et poilues du corps où les tiques se fixent souvent (p. ex., tête, nuque). On doit avoir soin de ne pas écraser les tiques en les extirpant. La meilleure façon de les retirer consiste à utiliser une pince à épiler fine qu'on applique fermement le plus près possible de la surface de la peau et à tirer avec un mouvement ferme et constant sans rotation. Il ne faut pas utiliser les doigts pour extraire les tiques. S'il est impossible de faire autrement, il est recommandé de porter des gants ou de laver la peau exposée avec de l'eau et du savon immédiatement après avoir extirpé la tique.

## PRÉPARATIONS VACCINALES

Les chercheurs ont récemment mis au point deux vaccins contre la maladie de Lyme contenant la lipoprotéine de surface A recombinante de *B. burgdorferi* (rOspA) comme immunogène (LYMERix<sup>MC</sup>, SmithKline Beecham Pharma; ImuLyme<sup>MC</sup>, Aventis Pasteur Limitée). À l'heure actuelle, seul LYMERix<sup>MC</sup> a été homologué par la Direction générale de la protection de la santé pour usage au Canada, et la présente déclaration s'applique uniquement à ce vaccin. Chaque dose de ce vaccin contient 30 g de lipoprotéine OspA recombinante exprimée par *Escherichia coli* adsorbée sur de l'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg). D'autres déclarations seront émises lorsque de nouveaux vaccins contre la maladie de Lyme seront homologués.

## Mode d'action

La protection conférée par les vaccins contre la maladie de Lyme qui sont actuellement sur le marché dépend de la réponse immunitaire humorale à la lipoprotéine rOspA<sup>(20)</sup>. Ces anticorps sont ingérés par la tique durant le repas sanguin chez l'hôte immunisé et agissent contre les spirochètes de type *Borrelia* dans l'intestin de la tique. L'expression d'OspA par la bactérie responsable de la maladie de Lyme diminue rapidement après le repas sanguin<sup>(21)</sup>. Par conséquent, la protection conférée par le vaccin dépend entièrement de l'afflux de titres élevés d'anticorps préformés dans l'intestin d'une tique infectée pendant le repas sanguin.

On observe des différences antigéniques dans la lipoprotéine OspA parmi les espèces de *B. burgdorferi* sensu lato (p. ex., *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii*, *B. garinii*) tant en Amérique du Nord qu'en Europe. Bien qu'on ait documenté une vaste gamme de mutations, de

in OspA and OspB has been documented, the greatest diversity occurs in European strains; North American isolates are more homogeneous<sup>(22)</sup>. LYMERix™ does not provide reliable protection against European strains.

## Efficacy

**Randomized, controlled trial (Phase III) of LYMERix™:** The efficacy of LYMERix™ was assessed in a randomized clinical trial of 10,936 subjects aged 15 to 70 years of age recruited at 31 sites in New England, the mid-Atlantic, and north-central United States<sup>(23)</sup>. Efficacy in preventing “definite” Lyme disease (erythema migrans or objective neurologic, musculoskeletal, or cardiovascular manifestations of Lyme disease, plus laboratory confirmation of infection by cultural isolation, polymerase chain reaction positivity, or Western blot [WB] IgG seroconversion) in the vaccinated cohort after two doses was 49% (95% CI = 15% to 69%) and after three doses was 76% (95% CI = 58% to 86%). (Vaccine efficacy reported in the LYMERix™ product label differs slightly from efficacy reported in the published results of the clinical trial<sup>(14)</sup> due to reclassification of cases during FDA review. The product label reports an efficacy in preventing definite Lyme disease of 50% after two doses and 78% after three doses). Efficacy in protecting against asymptomatic infection (no recognized symptoms, but with WB IgG seroconversions recorded in year 1 or year 2) was 83% (95% CI = 32% to 97%) in year 1 and 100% (95% CI = 26% to 100%) in year 2.

Care providers and laboratory directors should be advised that vaccine induced anti-rOspA antibodies routinely cause false positive enzyme immunoassay results for Lyme disease<sup>(24)</sup> and alter the appearance of immunoblots. However, Western immunoblotting can still be used to discriminate between *B. burgdorferi* infection and previous rOspA immunization, since most patients do not develop anti-OspA antibodies following natural infection, and OspA antibodies are not part of the criteria for a positive diagnosis of *B. burgdorferi* when the recommended procedures are followed<sup>(25)</sup>. The presence of anti-OspA antibodies does not interfere with the development of serologic responses to other *B. burgdorferi* antigens in individuals who suffer Lyme disease despite vaccination<sup>(26)</sup>.

In southwestern Canada, the presence of *B. hermsii* (the etiologic agent of tick-borne relapsing fever) in ticks can add further complexity to the diagnosis of Lyme borreliosis<sup>(27)</sup>. The variable clinical presentation of Lyme disease<sup>(8)</sup> and the complexities of laboratory testing can make the diagnosis of Lyme borreliosis challenging even in areas of high transmission. In regions of little or no risk, which includes virtually all of Canada, this challenge can be particularly daunting and referral to a specialized clinic may be warranted<sup>(28)</sup>.

## Safety

In the phase III trial, 5,469 subjects received 30 µg doses of rOspA vaccine with adjuvant, and 5,467 subjects received injections of placebo at enrollment and at 1 and 12 months later<sup>(23)</sup>. Information on adverse events that were felt to be related or possibly related to injection were available from 4,999 subjects in

déphasages et de recombinaisons dans les lipoprotéines OspA et OspB, la plus grande diversité est observée dans les souches européennes; les isolats nord-américains sont plus homogènes<sup>(22)</sup>. Le vaccin LYMERix<sup>MC</sup> ne confère pas une protection fiable contre les souches européennes.

## Efficacité

**Essai comparatif avec répartition aléatoire (phase III) de LYMERix<sup>MC</sup>:** L'efficacité du vaccin LYMERix<sup>MC</sup> a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique avec répartition aléatoire de 10 936 sujets âgés de 15 à 70 ans recrutés à 31 endroits en Nouvelle-Angleterre, dans les régions centrales de la côte Atlantique et les régions du Centre-Nord des États-Unis<sup>(23)</sup>. La capacité du vaccin de prévenir efficacement la maladie de Lyme «avérée» (érythème migrant ou manifestations neurologiques, musculosquelettiques ou cardiovasculaires objectives de la maladie de Lyme et confirmation en laboratoire de l'infection par culture, détection au moyen de l'amplification par la polymérase ou sérologie IgG par Western blot [WB]) chez la cohorte vaccinée après deux doses s'établissait à 49 % (IC à 95 % = 15 % à 69 %) et atteignait 76 % (IC à 95 % = 58 % à 86 %) après trois doses. (L'efficacité du vaccin qui est indiquée sur l'étiquette du vaccin LYMERix<sup>MC</sup> diffère légèrement de celle qui est présentée dans les résultats publiés de l'étude clinique<sup>(14)</sup> en raison de la reclassification de cas durant la revue effectuée par la FDA. Selon l'étiquette du produit, le vaccin aurait une efficacité de 50 % après deux doses et de 78 % après trois doses pour ce qui est de prévenir la maladie de Lyme avérée). Quand au taux de protection contre l'infection asymptomatique (aucun symptôme reconnu, mais présence d'anticorps de type IgG par WB dans le sérum au cours de la première ou la deuxième année), il s'établissait à 83 % (IC à 95 % = 32 % à 97 %) au cours de la première année et à 100 % (IC à 95 % = 26 % à 100 %) au cours de la deuxième année.

Les professionnels de la santé et les directeurs de laboratoires doivent savoir que les anticorps anti-rOspA induits par le vaccin donnent régulièrement des résultats faussement positifs au dosage immuno-enzymatique pour la maladie de Lyme<sup>(24)</sup> et modifient l'apparence des immunotransferts. On peut quand même avoir recours à l'immunotransfert (WB) pour distinguer l'infection due à *B. burgdorferi* d'une immunisation antérieure avec la lipoprotéine rOspA, étant donné que la plupart des patients ne développent pas d'anticorps anti-OspA après l'infection naturelle et que ces anticorps ne font pas partie des critères de diagnostic de l'infection par *B. burgdorferi* lorsque les procédures recommandées sont suivies<sup>(25)</sup>. La présence d'anticorps anti-OspA n'empêche pas l'élaboration de réponses sérologiques à d'autres antigènes de *B. burgdorferi* chez les personnes qui contractent la maladie de Lyme malgré le fait qu'elles ont été vaccinées<sup>(26)</sup>.

Dans le sud-ouest du Canada, la présence de *B. hermsii* (l'agent étiologique d'une fièvre récurrente causée par des tiques) chez des tiques peut venir compliquer le diagnostic de la maladie de Lyme<sup>(27)</sup>. Le tableau clinique variable de la maladie de Lyme<sup>(8)</sup> et les complexités inhérentes aux analyses de laboratoire font que la borreliose de Lyme est difficile à diagnostiquer même dans les endroits où la maladie est endémique. Dans les régions qui présentent peu sinon aucun risque, c'est-à-dire à peu près tout le Canada, la maladie peut être extrêmement difficile à diagnostiquer et il pourrait être justifié d'adresser les patients à une clinique spécialisée<sup>(28)</sup>.

## Innocuité

Au cours de l'essai de phase III, 5 469 sujets ont reçu des doses de 30 µg de vaccin contenant l'antigène rOspA avec un adjuvant et 5 467 sujets ont reçu des injections de placebo lors du recrutement et 1 et 12 mois plus tard<sup>(23)</sup>. On a pu obtenir des informations sur des effets indésirables qui ont été considérés comme liés ou potentiellement liés à

each group. Soreness at the injection site was the most frequently reported adverse event (24.1% of vaccine recipients vs. 7.6% of placebo recipients,  $p < 0.001$ ). Redness and swelling at the injection site were reported by  $< 2\%$  of both groups but were significantly more frequent among vaccine recipients than among those who received placebo. Myalgia, influenza-like illness, fever, and chills were significantly more common among vaccine recipients than placebo recipients, but none of these effects was reported by  $> 3.2\%$  of subjects. Reports of arthritis were not significantly different between vaccine and placebo recipients, but vaccine recipients reported significantly more transient arthralgia and myalgia following each dose of vaccine (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>TM</sup> product monograph). There were no statistically significant differences between vaccine and placebo groups in the incidence of serious or late adverse events, and there were no episodes of immediate hypersensitivity among vaccine recipients<sup>(23)</sup>.

In this same Phase III trial<sup>(23)</sup>, vaccine recipients with a self-reported history of prior Lyme disease had a higher rate of musculoskeletal complaints within 30 days of receiving the vaccine compared to vaccinees without a previous history of Lyme disease (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>TM</sup> product monograph). This difference was not seen among placebo recipients. There was no significant difference between vaccine and placebo groups in the rate of musculoskeletal complaints  $> 30$  days after administration (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>TM</sup> product monograph).

Roughly 10% of adults and 5% of children with Lyme arthritis develop chronic inflammatory joint disease that does not respond to therapy directed against *B. burgdorferi*<sup>(29,30)</sup>. These individuals are more likely to express certain HLA-DR4 alleles and have high levels of antibody directed against OspA in serum and synovial fluid<sup>(31)</sup>. It has been proposed that an autoimmune reaction may develop within the joints of these individuals as a result of molecular mimicry between the dominant T cell epitope of OspA and human leukocyte function associated antigen 1 (hLFA-1)<sup>(32)</sup>. Most recently, severe destructive arthritis has been reported in hamsters vaccinated with outer surface protein A and subsequently challenged with *B. burgdorferi*<sup>(33)</sup>. The Phase III trial did not detect differences in the incidence of neurologic or rheumatologic disorders between vaccine recipients and their placebo controls in a 2-year post-treatment observation period<sup>(23)</sup>. However, because of the association between immune reactivity to OspA and treatment resistant Lyme arthritis, the vaccine should not be administered to individuals with a history of treatment resistant Lyme arthritis (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>TM</sup> product monograph).

### Persistence of immune response to immunization

Although the correlates of immunity against Lyme Disease are unknown, the currently available Lyme vaccine was not designed to mimic a 'normal' immune response. Rather, antibodies are generated against a tick-phase antigen and act to protect against infection only in the gut of the tick<sup>(20)</sup>. This unique mechanism of action strongly suggests that high levels of pre-formed antibodies must be present at the time of an infected bite to confer protection.

A subset of adult subjects enrolled in the Phase III clinical trial of LYMERix<sup>TM</sup> were studied for the development and durability

l'injection auprès de 4 999 sujets de chaque groupe. La sensibilité au point d'injection était la manifestation indésirable le plus souvent observée (24,1 % des sujets vaccinés contre 7,6 % du groupe placebo,  $p < 0,001$ ). La rougeur et l'enflure au point d'injection ont été signalées par  $< 2\%$  des sujets des deux groupes mais étaient beaucoup plus fréquentes chez les vaccinés que dans le groupe placebo. Les myalgies, les symptômes pseudogrippaux, la fièvre et les frissons ont été observés plus souvent chez les sujets vaccinés que chez ceux à qui l'on avait administré un placebo, mais aucun de ces effets n'a été rapporté par  $> 3,2\%$  des sujets. Il n'y avait pas de différences significatives dans le nombre de cas d'arthrite entre les sujets vaccinés et ceux du groupe placebo, mais les premiers étaient plus nombreux à signaler des arthralgies et des myalgies transitoires après chaque dose de vaccin (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>MC</sup>, monographie du produit). On n'a pas noté de différences statistiquement significatives entre le groupe de vaccinés et celui qui a reçu le placebo pour ce qui est de l'incidence d'effets indésirables sérieux ou tardifs et l'on n'a observé aucun épisode d'hypersensibilité immédiate parmi les vaccinés<sup>(23)</sup>.

Dans le même essai de phase III<sup>(23)</sup>, les vaccinés qui ont déclaré avoir des antécédents de maladie de Lyme avaient un taux plus élevé de manifestations musculosquelettiques dans les 30 jours suivant la vaccination que les vaccinés qui n'avaient pas d'antécédents de maladie de Lyme (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>MC</sup>, monographie du produit). Cette différence n'a pas été observée chez les sujets qui ont reçu le placebo. Il n'y avait pas de différences significatives dans le taux de manifestations musculosquelettiques  $> 30$  jours suivant l'administration du vaccin entre le groupe de vaccinés et le groupe placebo (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>MC</sup>, monographie du produit).

Environ 10 % des adultes et 5 % des enfants souffrant d'arthrite de Lyme développent une arthropathie inflammatoire chronique qui ne répond pas au traitement contre *B. burgdorferi*<sup>(29,30)</sup>. Ces personnes expriment plus souvent certains allèles HLA-DR4 et ont généralement des titres élevés d'anticorps dirigés contre OspA dans le sérum et le liquide synovial<sup>(31)</sup>. Certains auteurs ont avancé l'hypothèse qu'une réaction auto-immune pourrait se produire à l'intérieur des articulations de ces personnes par suite d'un mimétisme moléculaire entre le site antigénique dominant d'OspA sur les lymphocytes T et l'antigène hLFA-1 (human leukocyte function associated antigen 1)<sup>(32)</sup>. Plus récemment, des cas d'arthrite destructrice sévère ont été signalés chez des hamsters vaccinés avec la protéine de surface A et par la suite soumis à une provocation par *B. burgdorferi*<sup>(33)</sup>. L'essai de phase III n'a pas mis en évidence des différences dans l'incidence des troubles neurologiques ou rhumatologiques entre les vaccinés et les témoins du groupe placebo au cours d'une période d'observation post-thérapeutique de 2 ans<sup>(23)</sup>. Cependant, en raison du lien entre l'immunoréactivité à l'OspA et l'arthrite de Lyme résistante au traitement, il convient de ne pas administrer le vaccin aux personnes ayant des antécédents d'arthrite de Lyme résistante au traitement (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>MC</sup>, monographie du produit).

### Persistence de la réponse immunitaire à l'immunisation

Bien que les facteurs liés à l'immunité contre la maladie de Lyme soient inconnus, le vaccin qu'on trouve sur le marché n'a pas été conçu pour imiter une réponse immunitaire «normale». Plutôt, des anticorps sont produits contre un antigène présent chez la tique et ne protègent contre l'infection que dans l'intestin de celle-ci<sup>(20)</sup>. Ce mode d'action unique donne à penser que des taux élevés d'anticorps préformés doivent être présents au moment de la morsure par la tique infectée pour conférer une protection contre l'infection.

Les chercheurs ont étudié l'élaboration et la durabilité des anticorps anti-OspA après des périodes de 2, 12, 13 et 20 mois chez un sous-

of rOspA antibodies at months 2, 12, 13, and 20<sup>(23)</sup>. At month 2, 1 month following the second injection, the geometric mean antibody titre (GMT) was 1,227 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) units/mL. Ten months later, the GMT had declined to 116 ELISA units/mL. At month 13, 1 month after the third injection, a marked anamnestic response resulted in a GMT of 6,006 ELISA units/mL. At month 20, the mean response had fallen to 1,991 ELISA units/mL (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>TM</sup> product monograph). A limited analysis of antibody titres and the risk of developing Lyme disease suggests that titres >1,200 ELISA units/mL are correlated with protection<sup>(23)</sup>.

## RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF LYME DISEASE VACCINE

### Note 1

Lyme disease vaccine does not protect all recipients against infection with *B. burgdorferi* and offers no protection against Lyme disease acquired outside of North America<sup>(22)</sup> or other tick-borne diseases (e.g. babesiosis, erlichioses, rickettsioses)<sup>(7,27,34)</sup>. The vaccine should be considered an adjunct or supplement to personal protective measures against ticks and early diagnosis and treatment of suspected tick-borne infections. Decisions regarding the use of vaccine should be based on individual assessment of the risk of exposure to infected ticks, and on careful consideration of the relative risks and benefits of vaccination compared to other protective measures.

### Note 2

Risk assessment in the United States is determined on a county-by-county basis. Risk classification (high, moderate, low, minimal/absent) is based upon detailed epidemiologic information including the presence of the tick vectors (*I. scapularis*, *I. pacificus*), the predicted prevalence of infection in these ticks, **and** the incidence of clinically recognizable disease<sup>(2,3)</sup>. Although vector-competent tick populations are present in many regions of southern Canada and adult tick infection rates of up to 10% have been documented (L. Trudel, *Laboratoire de santé publique du Québec*, Ste-Anne de Bellevue, Dr. H. Artsob, Zoonotic Diseases Section, Bureau of Microbiology, LCDC, Winnipeg: personal communications, 2000), there are no regions of Canada that would be classified as 'high' risk and very few areas that would even approach 'moderate' risk.

### Persons at high risk

Persons at high risk for *B. burgdorferi* infection are those who reside in or visit areas of high or moderate risk and engage in activities (e.g. recreation, property maintenance, occupational, leisure) that result in **frequent or prolonged** exposure to tick infested habitat. Lyme disease vaccine should only be considered for persons >15 years of age since the product is not currently licensed for younger children.

### Persons at moderate risk

Persons at moderate risk for *B. burgdorferi* infection are those who reside in or visit areas of high or moderate risk, **and** are exposed to tick infested habitat, but whose **exposure is neither frequent nor prolonged**. For persons at moderate risk for *B. burgdorferi* infection, Lyme disease vaccine may be considered, but the

ensemble de sujets adultes participant à l'essai clinique de phase III du vaccin LYMERix<sup>MC</sup> (23). À 2 mois, soit un 1 mois après la deuxième injection, la moyenne géométrique des titres (MGT) s'établissait à 1 227 unités ELISA par millilitre. Dix mois plus tard, la MGT avait chuté à 116 unités ELISA/mL. À 13 mois, soit 1 mois après la troisième injection, une réponse anamnestic marquée a donné une MGT de 6 006 unités ELISA/mL. Après 20 mois, la réponse moyenne avait chuté à 1 991 unités ELISA/mL (SmithKline Beecham, LYMERix<sup>MC</sup>, monographie du produit). Une analyse limitée des titres d'anticorps et du risque de contracter la maladie de Lyme indique que des titres > 1 200 unités ELISA/mL sont protecteurs<sup>(23)</sup>.

## RECOMMANDATIONS POUR L'USAGE DU VACCIN CONTRE LA MALADIE DE LYME

### Note 1

Le vaccin contre la maladie de Lyme ne protège pas tous les vaccinés contre l'infection par *B. burgdorferi* et n'offre aucune protection contre la maladie de Lyme contractée à l'extérieur de l'Amérique du Nord<sup>(22)</sup> non plus que contre d'autres maladies transmises par des tiques (p. ex., babésiose, erlichiose, rickettiose)<sup>(7,27,34)</sup>. Le vaccin devrait être considéré comme un complément aux mesures de protection personnelle contre les tiques de même qu'au diagnostic et au traitement précoces des infections transmises par des tiques. Les décisions concernant l'usage du vaccin doivent être fondées sur l'évaluation individuelle du risque d'exposition à des tiques infectées et sur une analyse soigneuse des risques et des avantages de la vaccination par rapport à d'autres mesures de protection, dont le diagnostic et le traitement précoces de la maladie de Lyme.

### Note 2

Aux États-Unis, l'évaluation des risques est effectuée comté par comté. La classification du risque (élevé, modéré, faible, négligeable/inexistant) est fondée sur des données épidémiologiques détaillées, dont la présence des tiques vectrices (*I. scapularis*, *I. pacificus*), la prévalence prévue de l'infection chez ces tiques **et** l'incidence de la maladie clinique<sup>(2,3)</sup>. Bien que des populations de tiques qui pourraient agir comme vectrices de cette infection soient présentes dans de nombreuses régions du sud du Canada et qu'on ait documenté des taux d'infection des tiques adultes atteignant 10 % (L. Trudel, *Laboratoire de santé publique du Québec* [Ste-Anne de Bellevue], D<sup>r</sup> H. Artsob, Section des zoonoses, Bureau de microbiologie, LLCM [Winnipeg] : communications personnelles, 2000), il n'y a pas de région au Canada qui pourrait être classée comme à risque «élevé», et très peu de régions s'approcheraient même de la catégorie de risque «modéré».

### Personnes à risque élevé

Les personnes à risque élevé d'infection à *B. burgdorferi* sont celles qui vivent ou séjournent dans des endroits à risque élevé ou modéré et participent à des activités (p. ex., loisirs, entretien domestique, travail), qui entraînent une exposition **fréquente ou prolongée** à un habitat infesté par des tiques. Le vaccin contre la maladie de Lyme ne devrait être envisagé que pour les personnes âgées de > 15 ans étant donné qu'il n'est pas actuellement homologué pour les enfants de < 15 ans.

### Personnes à risque modéré

Les personnes à risque modéré d'infection due à *B. burgdorferi* sont celles qui habitent ou séjournent dans des régions à risque élevé ou modéré **et** qui sont exposées à un habitat infesté par des tiques, mais dont **l'exposition n'est ni fréquente ni prolongée**. Dans le cas des personnes à risque modéré d'infection par *B. burgdorferi*, le vaccin contre la maladie de Lyme

benefit of vaccination beyond that provided by basic personal protection and early diagnosis and treatment of infection is uncertain.

### Persons at low or no risk

Persons at low or no risk for *B. burgdorferi* infection are those who reside in areas of low or no risk as well as those who reside in or visit areas of high or moderate risk **but** have minimal or no exposure to Lyme disease vector ticks (*I. scapularis*, *I. pacificus*). Lyme disease vaccine is not recommended for persons who are at low or no risk for *B. burgdorferi* infection. The vast majority of Canadians are considered to be at low or no risk of acquiring Lyme disease.

### Vaccine schedule

In the Phase III trial, vaccine was administered in single doses of 30 µg at 0-, 1-, and 12-month intervals<sup>(23)</sup>. Administration was timed to provide maximum protection in advance of the peak tick transmission season, which in endemic areas occurs in the spring and early summer. The vaccine should be administered according to this schedule, so that the second and third doses of vaccine are given several weeks before the beginning of the *B. burgdorferi* transmission season in 2 successive years. More recent evidence suggests that an accelerated schedule of 0, 1, and 6 months also gives excellent antibody titres<sup>(35)</sup>.

### Boosters

Whether protective immunity will last > 1 year beyond the 12-month dose is unknown. Published data on the levels of antibody to the protective epitope of OspA during a 20-month period after the first injection of LYMERix™ suggest that boosters may be necessary to maintain long-term immunity<sup>(23,36)</sup>. In addition, protection against infection is not based on anamnestic recall in the human host, but on the activity of the antibody in the tick gut against *Borrelia* during the blood meal<sup>(20)</sup>. At the current time, there are no data to support the efficacy or safety of booster vaccination with rOspA antigen.

### Simultaneous administration with other vaccines

Safety and efficacy of the simultaneous administration of rOspA vaccine with other vaccines has not been established. If LYMERix™ must be given concurrently with other vaccines, each vaccine should be administered in a separate syringe at a separate injection site.

## OTHER CONSIDERATIONS

### Antibiotic prophylaxis for tick bites

**The routine administration of prophylactic antibiotics in the case of a confirmed deer tick bite is not recommended.** Even in highly endemic areas (there are no such areas in Canada), the majority (70% to 80%) of deer ticks are **not** infected with *B. burgdorferi*<sup>(37)</sup> and the risk of infection after such a bite has been estimated to be approximately 1.4%<sup>(38)</sup>. Almost all individuals who become infected from a recognized tick bite will develop erythema migrans that is readily recognized and treated. The risk of developing late sequelae from Lyme disease without erythema migrans following a recognized bite is thought to be extremely low<sup>(39)</sup>. For individuals who remain concerned despite these data,

peut être envisagé, mais il n'est pas certain que les avantages de la vaccination l'emportent sur ceux qui sont offerts par les mesures de protection de base ou par le diagnostic et le traitement précoces de l'infection.

### Personnes à faible risque ou non à risque

Les personnes chez qui le risque d'infection due à *B. burgdorferi* est faible ou inexistant sont celles qui habitent dans des régions où il n'y a que peu sinon aucun risque de même que celles qui habitent ou séjournent dans des régions où le risque est modéré ou élevé **mais** qui ne sont pas ou qui sont rarement exposées aux tiques vectrices de la maladie de Lyme (*I. scapularis*, *I. pacificus*). Le vaccin contre la maladie de Lyme n'est pas recommandé pour ces personnes. On considère que la grande majorité des Canadiens ont un risque faible ou nul de contracter la maladie de Lyme.

### Schéma vaccinal

Dans l'essai de phase III, des doses uniques de 30 µg de vaccin ont été administrées à des intervalles de 0, 1 et 12 mois<sup>(23)</sup>. Le calendrier de vaccination a été établi de manière à assurer la protection maximale pendant la période de pointe de transmission de l'infection par les tiques, qui, dans les régions endémiques, correspond au printemps et au début de l'été. Le vaccin devrait être administré selon ce calendrier afin que les deuxième et troisième doses soient injectées plusieurs semaines avant le début de la saison de transmission de *B. burgdorferi* 2 années consécutives. Des données plus récentes semblent indiquer qu'un schéma accéléré prévoyant l'administration de doses à 0, 1 et 6 mois permet également d'obtenir d'excellents titres d'anticorps<sup>(35)</sup>.

### Doses de rappel

On ne sait pas si l'immunité protectrice durera > 1 an après la dernière dose administrée à 12 mois. Les données publiées sur les taux d'anticorps contre le site antigénique protecteur d'OspA durant une période de 20 mois après la première injection de LYMERix<sup>MC</sup> donnent à penser que des doses de rappel pourraient être nécessaires pour maintenir une immunité à long terme<sup>(23,36)</sup>. En outre, la protection contre l'infection ne dépend pas de la réponse immunitaire secondaire chez l'hôte humain, mais de l'activité de l'anticorps contre *Borrelia* dans l'intestin de la tique durant le repas sanguin<sup>(20)</sup>. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée attestant de l'efficacité ou de l'innocuité d'une dose de rappel avec l'antigène rOspA.

### Administration concomitante d'autres vaccins

L'innocuité et l'efficacité de l'administration simultanée de vaccins à base de rOspA et d'autres vaccins n'ont pas été établies. S'il faut absolument administrer le vaccin LYMERix<sup>MC</sup> en même temps que d'autres vaccins, chaque vaccin devrait être administré avec une seringue distincte et à un point d'injection différent.

## AUTRES CONSIDÉRATIONS

### Antibioprophylaxie contre les piqûres de tiques

**L'administration systématique d'antibiotiques à des fins prophylactiques en cas de piqûre confirmée par une tique n'est pas recommandée.** Même dans les régions de forte endémicité (il n'existe aucune région semblable au Canada), la majorité (70 % à 80 %) de ces tiques **ne sont pas** infectées par *B. burgdorferi*<sup>(37)</sup> et le risque d'infection après une telle piqûre a été estimé à environ 1,4 %<sup>(38)</sup>. Presque toutes les personnes qui contractent une infection par suite d'une piqûre de tique développeront un érythème migrant qui est facilement reconnaissable et traitable. Le risque de développer des séquelles tardives de la maladie de Lyme en l'absence d'un érythème migrant après une morsure reconnue par une tique serait extrêmement faible<sup>(39)</sup>. Chez les personnes qui, malgré ces données,



paired early and late (e.g. 6 to 8 weeks) sera can be used to confirm the absence of seroconversion.

### Vaccine use in pregnancy or nursing mothers

There is no evidence that pregnancy increases the risk of Lyme disease or its severity. Acute Lyme disease in pregnancy responds well to antibiotic therapy, and adverse fetal outcomes have not been reported in pregnant women receiving standard courses of treatment<sup>(8)</sup>. Since safety of rOspA vaccines administered during pregnancy has not been established, vaccination of women who are known to be pregnant is not recommended. In addition, unless, substantial risk of infection exists, immunization should be delayed for nursing mothers.

### Persons with immunodeficiency

Persons with immunodeficiency were excluded from the single large Phase III safety and efficacy trial<sup>(23)</sup>, and there are no data on Lyme disease vaccine use in this group.

### Persons with previous history of Lyme disease

Although persons with a previous history of Lyme disease may have a higher incidence of musculoskeletal complaints in the first month following vaccination than those without such a history, their risk of late musculoskeletal and other adverse events from the vaccine does not appear to be elevated. Vaccination should be considered for persons with a history of previous uncomplicated Lyme arthritis who are at continued high risk<sup>(3)</sup>. Individuals with a history of treatment resistant Lyme disease should not be vaccinated because of the association between this condition and abnormal immune reactivity to OspA<sup>(29-32)</sup>.

### Children

At this time immunization against *B. burgdorferi* is not recommended for children < 15 years old.

### References

1. Dennis DT. *Epidemiology, ecology, and prevention of Lyme disease*. In: Rahn DW, Evans J, eds. *Lyme disease*. Philadelphia: American College of Physicians 1998;7-34.
2. CDC. *Lyme disease – United States*. MMWR 1997;46:531-35.
3. CDC. *Recommendations for the use of Lyme disease vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1999;48:1-25.
4. Banerjee SN, Christensen CI, Scott JD. *Isolation of Borrelia burgdorferi on Mainland Ontario*. CCDR 1995;21:85-6.
5. Lindsay LR, Barker JK, Surgeoner GA et al. *Survival and development of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) under various climatic conditions in Ontario, Canada*. J Med Entomol 1995;32:143-52.
6. Lindsay LR, Artsob H, Barker I. *Distribution of Ixodes pacificus and Ixodes scapularis re concurrent babesiosis and Lyme disease*. CCDR 1998;24:121-22.
7. dos Santos C, Kain K. *Concurrent babesiosis and Lyme disease diagnosed in Ontario*. CCDR 1998;24:97-101.
8. Nadelman RB, Wormser GP. *Lyme borreliosis*. Lancet 1998;352:557-65.
9. Loggion EL, Kaplan RF, Steere AC. *Chronic neurologic manifestations of Lyme disease*. N Engl J Med 1990;323:1438-44.

s'inquiètent toujours, on peut avoir recours à des sérums couplés (p. ex., 6 à 8 semaines) pour confirmer l'absence de séroconversion.

### Administration du vaccin aux femmes enceintes ou qui allaitent

Rien n'indique que la grossesse augmente le risque de maladie de Lyme ou sa gravité. La maladie de Lyme aiguë pendant la grossesse répond bien à l'antibiothérapie et l'on n'a pas observé d'effets nocifs sur le fœtus chez les femmes qui reçoivent le traitement standard<sup>(8)</sup>. Étant donné que l'innocuité des vaccins à base de rOspA administrés durant la grossesse n'a pas été établie, la vaccination des femmes enceintes n'est pas recommandée. En outre, à moins qu'il n'existe un risque important d'infection, l'immunisation devrait être reportée dans le cas des femmes qui allaitent.

### Personnes qui présentent un déficit immunitaire

Les personnes ayant un déficit immunitaire ont été exclues du seul essai de phase III sur l'innocuité et l'efficacité de grande envergure sur le vaccin<sup>(23)</sup> et l'on ne dispose d'aucune donnée sur l'usage du vaccin contre la maladie de Lyme dans ce groupe.

### Personnes ayant des antécédents de maladie de Lyme

S'il est vrai que les personnes qui ont des antécédents de maladie de Lyme pourraient avoir une incidence plus élevée de troubles musculo-squelettiques au cours du premier mois suivant la vaccination que ceux qui n'ont pas d'antécédents semblables, leur risque de troubles musculo-squelettiques ou d'autres effets secondaires tardifs du vaccin ne semble pas important. Il faudrait envisager la vaccination pour les personnes ayant des antécédents d'arthrite de Lyme non compliquée qui sont toujours à risque élevé<sup>(3)</sup>. Les personnes qui ont des antécédents de maladie de Lyme résistant au traitement ne devraient pas recevoir le vaccin en raison du lien entre cet état et une immunoréactivité anormale à l'antigène OspA<sup>(29-32)</sup>.

### Enfants

À l'heure actuelle, l'immunisation contre *B. burgdorferi* n'est pas recommandée pour les enfants âgés de < 15 ans.

### Références

1. Dennis DT. *Epidemiology, ecology, and prevention of Lyme disease*. Dans : Rahn DW, Evans J, eds. *Lyme disease*. Philadelphia : American College of Physicians 1998;7-34.
2. CDC. *Lyme disease – United States*. MMWR 1997;46:531-35.
3. CDC. *Recommendations for the use of Lyme disease vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1999;48:1-25.
4. Banerjee SN, Christensen CI, Scott JD. *Isolement de Borrelia burgdorferi en Ontario (partie continentale)*. RMTC 1995;21:85-6.
5. Lindsay LR, Barker JK, Surgeoner GA et coll. *Survival and development of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) under various climatic conditions in Ontario, Canada*. J Med Entomol 1995;32:143-52.
6. Lindsay LR, Artsob H, Barker I. *Distribution de Ixodes pacificus et de Ixodes scapularis relativement à la babésiose et la maladie de Lyme concomitantes*. RMTC 1998;24:121-22.
7. dos Santos C, Kain K. *Babésiose et maladie de Lyme concomitantes en Ontario*. RMTC 1998;24:97-101.
8. Nadelman RB, Wormser GP. *Lyme borreliosis*. Lancet 1998;352:557-65.
9. Loggion EL, Kaplan RF, Steere AC. *Chronic neurologic manifestations of Lyme disease*. N Engl J Med 1990;323:1438-44.

10. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL et al. *The long-term clinical outcomes of Lyme disease*. Ann Intern Med 1994;121:560-67.
11. Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. *Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences*. Arch Neurol 1997;54:1372-76.
12. Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. *Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome*. J Rheumatol 1996;23:1392-97.
13. Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA et al. *Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California*. Am J Epidemiol 1992;136:1358-68.
14. Smith PF, Benach JL, White DJ et al. *Occupational risk of Lyme disease in endemic areas of New York State*. Ann N Y Acad Sci 1988;539:289-301.
15. American Academy of Pediatric, Committee on Infectious Diseases. *Prevention of Lyme disease*. Pediatrics 2000;105:142-47.
16. CDC. *Seizures temporally associated with use of DEET insect repellent: New York and Connecticut*. MMWR 1989;38:678-80.
17. Fradin MS. *Mosquitos and mosquito repellents; a clinician's guide*. Ann Intern Med 1998;128:931-40.
18. Piesman J. *Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini*. J Infect Dis 1993;167:1082-85.
19. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ et al. *Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission*. J Clin Microbiol 1987;25:557-58.
20. Da Silva AM, Telford SR III, Burnet LR et al. *Borrelia burgdorferi OspA is an arthropod-specific transmission-blocking Lyme disease vaccine*. J Exp Med 1996;183:271-75.
21. Schwan TG, Piesman J, Golde WT et al. *Induction of outer surface protein on Borrelia burgdorferi during tick feeding*. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:2909-13.
22. Wormser GP. *Lyme disease vaccine*. Infection 1996;24:203-07.
23. Steere AC, Sikand VK, Meurice F et al. *Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant*. N Engl J Med 1998;339:209-16.
24. Zhang YQ, Mathiesen D, Kolbert CP et al. *Borrelia burgdorferi enzyme-linked immunosorbent assay for discrimination of OspA vaccination from spirochete infection*. J Clin Microbiol 1997;35:233-38.
25. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A et al. *Clinical guideline 2: laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease*. Ann Intern Med 1997;127:1109-23.
26. Aguero-Rosenfeld ME, Roberge J, Carbonaro CA et al. *Effects of OspA vaccination on Lyme disease serologic testing*. J Clin Microbiol 1999;37:3718-21.
27. Dworkin MS, Anderson DE Jr, Schwan TG et al. *Tick-borne relapsing fever in the northwestern United States and southwestern Canada*. Clin Infect Dis 1998;26:122-31.
28. Burdge DR, O'Hanlon DP. *Experience at a referral center for patients with suspected Lyme disease in an area of nonendemicity: first 65 patients*. Clin Infect Dis 1993;16:558-60.
29. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ et al. *Treatment of Lyme arthritis*. Arthritis Rheum 1994;37:878-88.
30. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. *Lyme arthritis in children: epidemiology and long-term outcomes*. Pediatrics 1998;102:905-08.
31. Kalish RA, Leong JM, Steere AC. *Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of Borrelia burgdorferi*. Infect Immun 1993;61:2774-79.
10. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL et coll. *The long-term clinical outcomes of Lyme disease*. Ann Intern Med 1994;121:560-67.
11. Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. *Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences*. Arch Neurol 1997;54:1372-76.
12. Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. *Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome*. J Rheumatol 1996;23:1392-97.
13. Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA et coll. *Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California*. Am J Epidemiol 1992;136:1358-68.
14. Smith PF, Benach JL, White DJ et coll. *Occupational risk of Lyme disease in endemic areas of New York State*. Ann N Y Acad Sci 1988;539:289-301.
15. American Academy of Pediatric, Committee on Infectious Diseases. *Prevention of Lyme disease*. Pediatrics 2000;105:142-47.
16. CDC. *Seizures temporally associated with use of DEET insect repellent: New York and Connecticut*. MMWR 1989;38:678-80.
17. Fradin MS. *Mosquitos and mosquito repellents; a clinician's guide*. Ann Intern Med 1998;128:931-40.
18. Piesman J. *Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini*. J Infect Dis 1993;167:1082-85.
19. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ et coll. *Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission*. J Clin Microbiol 1987;25:557-58.
20. Da Silva AM, Telford SR III, Burnet LR et coll. *Borrelia burgdorferi OspA is an arthropod-specific transmission-blocking Lyme disease vaccine*. J Exp Med 1996;183:271-75.
21. Schwan TG, Piesman J, Golde WT et coll. *Induction of outer surface protein on Borrelia burgdorferi during tick feeding*. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:2909-13.
22. Wormser GP. *Lyme disease vaccine*. Infection 1996;24:203-07.
23. Steere AC, Sikand VK, Meurice F et coll. *Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant*. N Engl J Med 1998;339:209-16.
24. Zhang YQ, Mathiesen D, Kolbert CP et coll. *Borrelia burgdorferi enzyme-linked immunosorbent assay for discrimination of OspA vaccination from spirochete infection*. J Clin Microbiol 1997;35:233-38.
25. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A et coll. *Clinical guideline 2: laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease*. Ann Intern Med 1997;127:1109-23.
26. Aguero-Rosenfeld ME, Roberge J, Carbonaro CA et coll. *Effects of OspA vaccination on Lyme disease serologic testing*. J Clin Microbiol 1999;37:3718-21.
27. Dworkin MS, Anderson DE Jr, Schwan TG et coll. *Tick-borne relapsing fever in the northwestern United States and southwestern Canada*. Clin Infect Dis 1998;26:122-31.
28. Burdge DR, O'Hanlon DP. *Experience at a referral center for patients with suspected Lyme disease in an area of nonendemicity: first 65 patients*. Clin Infect Dis 1993;16:558-60.
29. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ et coll. *Treatment of Lyme arthritis*. Arthritis Rheum 1994;37:878-88.
30. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. *Lyme arthritis in children: epidemiology and long-term outcomes*. Pediatrics 1998;102:905-08.
31. Kalish RA, Leong JM, Steere AC. *Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of Borrelia burgdorferi*. Infect Immun 1993;61:2774-79.

32. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M et al. *Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis*. Science 1998;281:703-06.
33. Croke CL, Munson EL, Lovrich SD et al. *Occurrence of severe destructive arthritis in hamsters vaccinated with outer surface protein A and subsequently challenged with **Borrelia burgdorferi***. Infect Immun 2000;68:658-63.
34. Spach DH, Liles WC, Campbell GL et al. *Tick-borne diseases in the United States*. N Engl J Med 1993;329:936-47.
35. Van Hoecke C, Lebacqz E, Beran J et al. *Alternative vaccination schedules (0, 1 and 6 months versus 0, 1 and 12 months) for a recombinant OspA Lyme disease vaccine*. Clin Infect Dis 1999;28:1260-64.
36. Parenti DL, Gollet M, Sennewald E et al. *Correlate of protection for Lyme disease (LD) using LYMERix™ recombinant adjuvanted **Borrelia burgdorferi** outer surface lipoprotein A (L-OspA) vaccine*. Program and abstracts of the 36th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America; November 12-15, 1998, Denver, CO. Abstract 704.
37. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB et al. *A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites*. N Engl J Med 1992;327:1769-73.
38. Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB et al. *Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease*. J Gen Intern Med 1996;11:329-33.
39. Fix AD, Strickland GT, Grant J. *Tick bites and Lyme disease in an endemic setting: problematic use of serologic testing and prophylactic antibiotic therapy*. JAMA 1998;279:206-10.
32. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M et coll. *Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis*. Science 1998;281:703-06.
33. Croke CL, Munson EL, Lovrich SD et coll. *Occurrence of severe destructive arthritis in hamsters vaccinated with outer surface protein A and subsequently challenged with **Borrelia burgdorferi***. Infect Immun 2000;68:658-63.
34. Spach DH, Liles WC, Campbell GL et coll. *Tick-borne diseases in the United States*. N Engl J Med 1993;329:936-47.
35. Van Hoecke C, Lebacqz E, Beran J et coll. *Alternative vaccination schedules (0, 1 and 6 months versus 0, 1 and 12 months) for a recombinant OspA Lyme disease vaccine*. Clin Infect Dis 1999;28:1260-64.
36. Parenti DL, Gollet M, Sennewald E et coll. *Correlate of protection for Lyme disease (LD) using LYMERix™ recombinant adjuvanted **Borrelia burgdorferi** outer surface lipoprotein A (L-OspA) vaccine*. Program and abstracts of the 36th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America; November 12-15, 1998, Denver, CO. Abstract 704.
37. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB et coll. *A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites*. N Engl J Med 1992;327:1769-73.
38. Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB et coll. *Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease*. J Gen Intern Med 1996;11:329-33.
39. Fix AD, Strickland GT, Grant J. *Tick bites and Lyme disease in an endemic setting: problematic use of serologic testing and prophylactic antibiotic therapy*. JAMA 1998;279:206-10.

## An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*\*

### SUPPLEMENTARY STATEMENT ON HEPATITIS A VACCINE (ACS-4)

#### PREAMBLE

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

#### INTRODUCTION

This statement addresses several new developments pertinent to active immunization against hepatitis A virus (HAV). These developments are (1) the licensure of two new vaccine products against HAV, and (2) new data on the use of HAV vaccine for post-exposure prophylaxis.

This statement will supplement the information published in the 1998 *Canadian Immunization Guide*<sup>(1)</sup> which provides full details on recommended uses of HAV vaccine (Table 1). Also, please refer to the *Canadian Immunization Guide* for information on the recommended uses of all HAV vaccines, further information on the disease, and general information on vaccine administration. Combination vaccines against HAV and hepatitis B have been discussed in the *Canada Communicable Disease Report*<sup>(2,3)</sup>.

#### INACTIVATED HAV VACCINES NEWLY LICENSED IN CANADA

##### 1. AVAXIM™, Aventis Pasteur Limited

###### *Vaccine description*

AVAXIM™ is a purified, formalin inactivated whole virus vaccine against HAV, obtained from the GBM strain cultured on MRC-5 human diploid cells. Each 0.5 mL dose contains 160

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

**Liaison Representatives:** Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. G. Delage (CPS), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. J. Livengood (CDC), Dr. A.E. McCarthy (ND), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CIDS), Dr. J. Waters (CCMOH).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. J. Calver (BBR), Dr. A. King (LCDC), Dr. P. Riben (MSB).

† This statement was prepared by Dr. I. Gemmill and approved by NACI.

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

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

### DÉCLARATION SUPPLÉMENTAIRE SUR LE VACCIN CONTRE L'HÉPATITE A (DCC-4)

#### PRÉAMBULE

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

#### INTRODUCTION

Cette déclaration traite de plusieurs nouveautés en ce qui concerne l'immunisation active contre le virus de l'hépatite A (VHA), notamment (1) l'homologation de deux nouveaux vaccins contre le VHA, et (2) de nouvelles données sur l'usage du vaccin contre le VHA pour la prophylaxie post-exposition.

Cette déclaration vient compléter les informations publiées en 1998 dans le *Guide canadien d'immunisation*<sup>(1)</sup> qui fournit des renseignements détaillés sur les usages recommandés du vaccin contre le VHA (tableau 1). Le lecteur est prié de se reporter au *Guide canadien d'immunisation* pour obtenir des renseignements sur les usages recommandés de tous les vaccins contre le VHA, d'autres renseignements sur la maladie proprement dite et des informations générales sur l'administration du vaccin. Les vaccins associés contre l'hépatite A et l'hépatite B ont été traités dans le *Relevé des maladies transmissibles au Canada*<sup>(2,3)</sup>.

#### VACCINS INACTIVÉS CONTRE LE VHA NOUVELLEMENT HOMOLOGUÉS AU CANADA

##### 1. AVAXIM™, Aventis Pasteur Limitée

###### *Description du vaccin*

AVAXIM™ est un vaccin contre le VHA préparé à partir du virus entier purifié et inactivé par le formol. Il est obtenu à partir de la souche GBM cultivée sur cellules humaines diploïdes MRC-5. Chaque dose de

\* **Membres :** Dr V. Marchessault (président), Dr J. Spika (secrétaire général), N. Armstrong (secrétaire administrative), Dr I. Bowmer, Dr G. De Serres, Dr P. DeWals, Dr S. Dobson, Dr J. Embree, Dr I. Gemmill, Dr M. Naus, Dr P. Orr, Dr B. Ward, A. Zierler.

**Représentants de liaison :** Dr J. Carsley (ACSP), Dr G. Delage (SCP), Dr M. Douville-Fradet (CCE), Dr T. Freeman (CMFC), Dr J. Livengood (CDC), Dr A.E. McCarthy (DN), Dr J. Salzman (CCMTMV), Dr L. Samson (SCMI), Dr J. Waters (CCMOH).

**Représentants d'office :** Dr J. Calver (BPBR), Dr A. King (LLCM), Dr P. Riben (DGSM).

† Cette déclaration a été préparée par le Dr I. Gemmill et approuvée par le CCNI.

<b>Table 1/Tableau 1</b> <b>Recommended doses of currently licensed hepatitis A vaccine</b> <b>Doses recommandées des vaccins actuellement homologués contre l'hépatite A</b>				
<b>Vaccine</b> <b>Vaccin</b>	<b>Antigen*</b> <b>Antigène*</b>	<b>Volume</b> <b>Volume</b>	<b>Schedule (Booster)</b> <b>Calendrier (Rappel)</b>	<b>Age**</b> <b>Âge**</b>
AVAXIM™	160 antigen units HAV	0.5 mL	0, (6 to 12 months)	12 years
AVAXIM <sup>MC</sup>	160 unités d'antigène VHA	0,5 mL	0, (6 à 12 mois)	12 ans
EPAXAL BERNA®	Minimum 500 radioimmuno-assay units HAV	0.5 mL	0, (12 months)	1 year
	Minimum 500 unités radio-immunologiques VHA	0,5 mL	0, (12 mois)	1 an
HAVRIX™ 1440	1,440 ELISA units HAV	1.0 mL	0, (6 to 12 months)	19 years
HAVRIX <sup>MC</sup> 1440	1 440 unités ELISA VHA	1,0 mL	0, (6 à 12 mois)	19 ans
HAVRIX™ 720 Junior	720 ELISA units HAV	0.5 mL	0, (6 to 12 months)	1 to 18 years
HAVRIX <sup>MC</sup> 720 Junior	720 unités ELISA VHA	0,5 mL	0, (6 à 12 mois)	1 à 18 ans
TWINRIX™	720 ELISA units HAV 20 g HBsAg	1.0 mL	0, 1, 6 months	19 years
TWINRIX <sup>MC</sup>	720 unités ELISA VHA 20 g HBsAg	1,0 mL	0,1, 6 mois	19 ans
TWINRIX™ Junior	360 ELISA units HAV 10 g HBsAg	0.5 mL	0, 1, 6 months	1 to 18 years
TWINRIX <sup>MC</sup> Junior	360 unités ELISA VHA 10 g HBsAg	0,5 mL	0,1, 6 mois	1 à 18 ans
VAQTA®	50 U HAV	1.0 mL	0, (6 months)	18 years
	50 unités VHA	1,0 mL	0, (6 mois)	18 ans
VAQTA® Paediatric/Adolescent	25 U HAV	0.5 mL	0, (6 to 18 months)	2 to 17 years
VAQTA® (enfants/adolescents)	25 unités VHA	0,5 mL	0, (6 à 18 mois)	2 à 17 ans

\* There is no international standard for HAV antigen measurement. Each manufacturer uses its own units of measurement.  
\*\* Ages for which the vaccine is licenced.  
\* Il n'existe aucune norme internationale pour la mesure de l'antigène VHA. Chaque fabricant utilise sa propre unité de mesure.  
\*\* Âges pour lesquels le vaccin est homologué.

antigen units adsorbed to 0.6 mg of aluminum hydroxide. Other vaccine components are the following:

- 2-phenoxyethanol      3.5 L
- formaldehyde          6.0 g
- neomycin                trace amounts

The vaccine is supplied in single dose pre-filled syringes.

### **Immunogenicity**

After a single injection of AVAXIM™, 95.7% of immunocompetent adult recipients attained protective levels (titres > 20 mIU/L) after 14 days and 100% after 1 month<sup>(4)</sup>. Although simultaneous administration of immune globulin diminished the peak antibody response after the first dose, the percentage that attained protective antibody levels was still 100%<sup>(5)</sup>. Four weeks after a booster dose, highly protective antibody levels were demonstrated, even when immune globulin was given with the primary immunization. When administered concomitantly with typhoid fever vaccine (Vi) or a combination of Vi and yellow fever vaccines, there does not appear to be interference with the immunogenicity of any of the antigens given<sup>(6)</sup>. Duration of protection is thought to be at least 10 years after the booster dose is given.

0,5 mL contient 160 unités antigéniques adsorbées sur 0,6 mg d'hydroxyde d'aluminium. Les autres constituants du vaccin sont :

- 2-phénoxyéthanol      3,5 L
- formaldéhyde          6,0 g
- néomycine                à l'état de trace

Le vaccin est vendu en seringues unidoses préremplies.

### **Immunogénicité**

Après une seule injection d'AVAXIM<sup>MC</sup>, 95,7 % des adultes immunocompétents vaccinés avaient des titres d'anticorps protecteurs (titres > 20 mIU/L) après 14 jours et 100 % après 1 mois<sup>(4)</sup>. Bien que l'administration concomitante d'immunoglobuline ait atténué la réponse en anticorps après la première dose, le taux de séroconversion était toujours de 100 %<sup>(5)</sup>. Quatre semaines après une dose de rappel, des titres d'anticorps hautement protecteurs ont été mis en évidence, même quand on administrait des immunoglobulines en même temps que la première dose du vaccin. L'administration concomitante de ce vaccin et du vaccin contre la fièvre typhoïde (Vi) ou d'un vaccin associé contre la fièvre typhoïde et la fièvre jaune ne semble pas réduire l'immunogénicité des antigènes administrés<sup>(6)</sup>. On croit que la protection durerait au moins 10 ans après la dose de rappel.

## Dosage and administration

This vaccine is licensed for use in persons 12 years of age. A single 0.5 mL dose, followed by a booster dose 6 to 12 months later is expected to provide long-term protection.

The vaccine should be administered **intramuscularly** in the deltoid muscle.

## Adverse reactions

No serious or long lasting adverse reactions have been observed. Side effects that have been documented include weakness (13.5%), pain at the injection site (11.7%), myalgia or arthralgia (10.3%), headache (9.7%), gastro-intestinal symptoms (6.1%) and fever (5.2%). Rarely, mild, transient elevations of serum transaminases have been reported. Reactions were reported less frequently after the booster dose than the primary dose.

## Contraindications and precautions

Allergy to any component of the vaccine or a documented anaphylactic reaction to a previous dose are contraindications to immunization with AVAXIM<sup>TM</sup>.

Persons who are immunocompromised may not achieve the expected immune response.

The effect of AVAXIM<sup>TM</sup> on fetal development and on breast-feeding infants has not been assessed. Because hepatitis A vaccines are inactivated, any risk to fetus or infant is likely to be extremely low. When the risk of illness outweighs the risk of vaccine in pregnancy and in breast-feeding mothers, immunization against HAV is indicated.

## 2. EPAXAL BERNA<sup>®</sup>, Swiss Serum and Vaccine Institute

### Vaccine description

EPAXAL BERNA<sup>®</sup> is a purified, formalin inactivated whole cell virus vaccine against HAV, obtained from the RG-SB strain cultivated on MRC-5 human diploid cells and adsorbed to immunopotentiating reconstituted influenza virosomes.

Each 0.5 mL dose contains at least 500 radioimmunoassay units of HAV antigen and the following other vaccine components:

- influenza A virus hemagglutinin 5 to 16 g
- thimerosal 7.5 to 15 g
- formaldehyde < 25 g
- sodium chloride 0.85 to 0.95% (w/v)

This vaccine is the first against HAV that does not use aluminum hydroxide as an adjuvant.

The vaccine is supplied in packages of one or 10 single-dose, pre-filled syringes.

### Immunogenicity

After a single injection of EPAXAL BERNA<sup>®</sup>, 88% of healthy seronegative adults seroconverted (titres > 20 mIU/L) after 14 days and 98% after 1 month<sup>(7-11)</sup>. Three to 12 months post-immunization, between 92% and 94% maintained protective antibody levels. One month after a booster dose, given approximately one year after primary immunization, 99.8% of vaccine recipients had high levels of protective antibody, with a 22-fold increase in geometric mean titre<sup>(6)</sup>. Mathematical modelling by the manufacturer suggests that > 90% of vaccine recipients who receive primary

## Posologie et mode d'administration

Ce vaccin est homologué pour usage chez les personnes âgées de 12 ans. On croit qu'une dose unique de 0,5 mL suivie d'une dose de rappel 6 à 12 mois plus tard devrait assurer une protection prolongée.

Le vaccin devrait être administré **par voie intramusculaire** dans le muscle deltoïde.

## Effets secondaires

Aucun effet secondaire grave ou persistant n'a été observé. Ceux qui ont été documentés englobent l'asthénie (13,5 %), la douleur au point d'injection (11,7 %), des myalgies ou des arthralgies (10,3 %), des céphalées (9,7 %), des troubles digestifs (6,1 %) et de la fièvre (5,2 %). Dans certains rares cas, on a noté des élévations légères et transitoires des transaminases sériques. Ces réactions étaient moins fréquentes après la dose de rappel qu'après la première dose du vaccin.

## Contre-indications et précautions

Une hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin ou une réaction anaphylactique documentée à une dose antérieure du vaccin représente des contre-indications à la vaccination avec AVAXIM<sup>MC</sup>.

Les personnes immunodéprimées pourraient ne pas avoir la réponse immunitaire prévue.

L'effet d'AVAXIM<sup>MC</sup> sur le développement du fœtus ou sur les nourrissons allaités n'a pas été établi. Étant donné que les vaccins contre l'hépatite A sont inactivés, tout risque pour le fœtus ou le nourrisson serait probablement extrêmement faible. Lorsque le risque de maladie l'emporte sur le risque du vaccin chez les femmes enceintes et celles qui allaitent, l'immunisation contre le VHA est indiquée.

## 2. EPAXAL BERNA<sup>®</sup>, Swiss Serum and Vaccine Institute

### Description du vaccin

EPAXAL BERNA<sup>®</sup> est un vaccin contre le VHA préparé à partir du virus entier purifié et inactivé par le formol. Il est obtenu à partir de la souche RG-SB cultivée sur cellules humaines diploïdes MRC-5 et adsorbée sur des virosomes immunostimulants reconstitués du virus influenza.

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin contient au moins 500 unités radioimmunologiques (RU) d'antigène VHA et les autres constituants suivants :

- hémagglutinine du virus de l'influenza A 5 à 16 g
- thimérosal 7,5 à 15 g
- formaldéhyde < 25 g
- chlorure de sodium 0,85 à 0,95 % (p/v).

Il s'agit du premier vaccin contre le VHA qui n'utilise pas l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant.

Le vaccin est vendu en emballages de un ou 10 seringues unidoses préremplies.

### Immunogénicité

Après une dose unique de vaccin EPAXAL BERNA<sup>®</sup>, 88 % des adultes séronégatifs en bonne santé présentaient une séroconversion (titres > 20 mIU/L) après 14 jours et 98 % après 1 mois<sup>(7-11)</sup>. Trois à 12 mois après l'immunisation, entre 92 % et 94 % des sujets avaient toujours des taux d'anticorps protecteurs. Un mois après une dose de rappel, administrée environ 1 an après la première dose de vaccin, 99,8 % des vaccinés avaient des titres élevés d'anticorps protecteurs, avec une augmentation de 22 fois du titre géométrique moyen<sup>(6)</sup>. Les modèles mathématiques utilisés par le fabricant indiquent que > 90 % des vaccinés

immunization and a booster at 1 year will retain protection for at least 10 years.

In children aged 12 months to 12 years, 96% seroconverted within 1 month after a single dose (Berna data on file: study reports KV 9108 [1995], KV 9111 [1996], KV 9205 [1996], KV 9301 [1998]).

Although final antibody titres are lower when immune globulin is administered concomitantly, the percentage of subjects who reach a protective level is not altered (Berna data on file: study reports KV 9108 [1995], KV 9111 [1996], KV 9205 [1996], KV 9301 [1998]). The vaccine immunogenicity was not significantly reduced when given with yellow fever vaccine, oral polio vaccine, oral typhoid vaccine, meningococcal A/C vaccine, combined diphtheria and tetanus vaccine, or anti-malarial drugs.

### ***Dosage and administration***

This vaccine is licensed for use in persons  $\geq 1$  year of age. A single 0.5 mL dose, followed 12 months later by a booster dose, is expected to confer immunity for at least 10 years.

The vaccine should be injected **intramuscularly** into the deltoid muscle.

### ***Adverse reactions***

No serious or persistent adverse reactions have been observed in clinical trials with this vaccine. Side effects that have been documented include pain at the injection site (15.7%), headache (15.2%), malaise (8.6%), redness at the injection site (6.1%), induration at the injection site (6.1%), nausea (5.1%), anorexia (4.3%), swelling at the injection site (2.9%), fatigue (1.9%), and fever (1.7%). In children, all adverse reactions occurred less frequently except fever (4.6%). Reactions after the booster dose were comparable to those after primary immunization.

### ***Contraindications and precautions***

Allergy or known hypersensitivity to any component of the vaccine or an anaphylactic event after a previous dose are contraindications to immunization with EPAXAL BERNA<sup>®</sup>.

Persons who are immunocompromised may not achieve the expected immune response.

The comments on its use in pregnancy or in breast-feeding mothers as described for AVAXIM<sup>TM</sup> apply to EPAXAL BERNA<sup>®</sup> and all of the other vaccines containing HAV antigen.

### **INTERCHANGEABILITY OF VACCINES AGAINST HEPATITIS A**

Data are not available that demonstrate conclusively that various HAV vaccines are fully interchangeable. Although there is no international standard for the measurement of HAV antigen in vaccine and each company has developed its own system of measuring antigen, effective boosting has been shown to occur nevertheless. Those vaccines shown to have boosting immunogenicity are EPAXAL BERNA<sup>®</sup> (Berna data on file: study reports KV 9108 [1995], KV 9111 [1996], KV 9205 [1996], KV 9301 [1998]), AVAXIM<sup>TM(12)</sup>, and VAQTA<sup>®(13)</sup>, which have all been shown to boost antibodies induced by HAVRIX<sup>TM</sup>.

qui reçoivent une première dose et une dose de rappel 1 an plus tard conserveront un titre d'anticorps protecteur pendant au moins 10 ans.

Chez les enfants âgés de 12 mois à 12 ans, 96 % ont eu une séroconversion dans le mois suivant l'administration d'une dose unique du vaccin (selon les données des dossiers du Berna : rapports d'études KV 9108 [1995], KV 9111 [1996], KV 9205 [1996], KV 9301 [1998]).

Bien que le titre final d'anticorps soit plus faible après l'administration concomitante d'immunoglobulines, le pourcentage de sujets qui obtiennent un taux d'anticorps protecteur n'est pas modifié (selon les données des dossiers du Berna : rapports d'études KV 9108 [1995], KV 9111 [1996], KV 9205 [1996], KV 9301 [1998]). L'immunogénicité du vaccin n'a pas diminué de façon significative lorsqu'il a été administré en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin oral contre la poliomyélite, le vaccin oral contre la typhoïde, le vaccin contre le méningocoque A/C, le vaccin associé contre la diphtérie et le tétanos ou des antipaludéens.

### ***Posologie et mode d'administration***

Ce vaccin est homologué pour usage chez les personnes âgées de 1 an. Une seule dose de 0,5 mL suivie d'une dose de rappel 12 mois plus tard devrait conférer une immunité pendant une période d'au moins 10 ans.

Le vaccin devrait être injecté **par voie intramusculaire** dans le muscle deltoïde.

### ***Effets indésirables***

Aucun effet indésirable grave ou persistant n'a été observé dans le cadre des essais cliniques sur ce vaccin. Les effets secondaires documentés englobent la douleur au point d'injection (15,7 %), les céphalées (15,2 %), une sensation de malaise (8,6 %), une rougeur au point d'injection (6,1 %), une induration au site d'injection (6,1 %), des nausées (5,1 %), une anorexie (4,3 %), un oedème au site d'injection (2,9 %), une asthénie (1,9 %) et de la fièvre (1,7 %). Chez les enfants, les effets indésirables sont généralement moins fréquents, à l'exception de la fièvre (4,6 %). Les effets secondaires notés après une dose de rappel du vaccin étaient comparables à ceux qui ont été observés après l'immunisation primaire.

### ***Contre-indications et précautions***

Une allergie ou une hypersensibilité connue à un constituant quelconque du vaccin ou une réaction anaphylactique après une dose antérieure sont des contre-indications à l'immunisation avec le vaccin EPAXAL BERNA<sup>®</sup>.

Les personnes immunodéprimées pourraient ne pas avoir la réponse immunitaire prévue.

Les commentaires relatifs à l'usage du vaccin chez les femmes enceintes ou allaitantes qui ont été faits pour le vaccin AVAXIM<sup>MC</sup> s'appliquent également au vaccin EPAXAL BERNA<sup>®</sup> et à tous les autres vaccins contenant l'antigène VHA.

### **INTERCHANGEABILITÉ DES VACCINS CONTRE L'HÉPATITE A**

On ne possède pas de données montrant de façon concluante que les divers vaccins contre le VHA sont pleinement interchangeables. Bien qu'il n'existe aucune norme internationale utilisée pour mesurer l'antigène VHA dans le vaccin et que chaque société pharmaceutique ait mis au point sa propre méthode à cette fin, une réponse anamnétique efficace a été mise en évidence. Les vaccins qui peuvent être utilisés pour la dose de rappel sont EPAXAL BERNA<sup>®</sup> (selon les données des dossiers du Berna : rapports d'études KV 9108 [1995], KV 9111 [1996], KV 9205 [1996], KV 9301 [1998]), AVAXIM<sup>MC(12)</sup> et VAQTA<sup>®(13)</sup>, qui ont tous fait monter le titre d'anticorps induits par le vaccin HAVRIX<sup>MC</sup>.

Because each of the HAV vaccines in Canada has similar HAV antigen and because each vaccine alone has been shown to induce high levels of protective antibody, it is likely that each vaccine will provide good boosting for the others. The unavailability of the identical product for boosting, therefore, should not be considered an impediment to administering a booster dose of HAV vaccine, nor is there a need to repeat the primary dose of vaccine in these circumstances.

Both AVAXIM™ and VAQTA® may induce antibodies more rapidly, thereby providing protection a few days earlier than with the other HAV vaccines. This feature may be important when travellers are receiving their vaccine just prior to departure or when post-exposure prophylaxis cannot be done immediately after exposure.

### USE OF HAV VACCINES FOR OUTBREAK CONTROL AND POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS

There have been several outbreaks in which HAV vaccine has been used to arrest the transmission of HAV in communities<sup>(14-18)</sup>, which support its use in outbreak control. The outbreaks in which the vaccine was used successfully for this purpose include at least two Canadian outbreaks, in Kitchener-Waterloo in 1997<sup>(18)</sup>, in Montreal in 1997-1998<sup>(14)</sup>. Based on the data and experience documented in these studies, a single dose of HAV vaccine administered to each member of the affected community should be considered as an important control measure in a coordinated public-health response to hepatitis A community outbreaks. HAV vaccine should also be considered for routine use to prevent outbreaks among susceptible persons in communities with a high endemicity of HAV. A follow-up booster given at the appropriate time (Table 1) will ensure long-term protection against HAV for each individual.

A recent study on the use of HAV vaccine to prevent secondary HAV infection supports the use of this vaccine for post-exposure prophylaxis<sup>(19)</sup>. In this controlled trial, there were 12 secondary cases among 207 (5.8%) unvaccinated contacts but only two infections (1.0%) among the 197 who received post-exposure vaccine; both of these infections were asymptomatic. The protective efficacy of the vaccine was 79% (95% CI = 7 to 95). Although more studies of its use in post-exposure prophylaxis are needed to document its effect fully, HAV vaccine, used in the first week post exposure, appears to be highly effective as a post-exposure measure to prevent HAV infection in identified contacts and is recommended for this use.

The study does not address the time since exposure, after which HAV vaccine is no longer effective in preventing HAV infection, although it is known from experience with immune globulin that post-exposure prophylaxis should be undertaken as soon as possible<sup>(1)</sup>. Nevertheless, the use of HAV vaccine > 1 week after exposure may be of benefit, and its use in these circumstances with documentation of results will provide the benefit of contributing to the knowledge of its period of post-exposure efficacy.

Because immune globulin (IG) is unlikely to be more effective than HAV vaccine, and is sometimes difficult to obtain, HAV vaccine without immune globulin is the preferred method of post-exposure immunoprophylaxis against this disease. In addition, the use of HAV vaccine alone will place less demand on potentially scarce IG, needed for other medical uses. IG is still the recommended

Étant donné que tous les vaccins contre le VHA utilisés au Canada sont composés d'antigènes VHA semblables et que chaque vaccin seul est capable d'induire des taux élevés d'anticorps protecteurs, il est probable que chaque vaccin pourrait être utilisé pour renforcer l'immunité induite par les autres. Aussi, la non-disponibilité du même produit pour la dose de rappel ne devrait-elle pas être considérée comme une raison de ne pas administrer une dose de rappel de vaccin contre le VHA. Il n'est pas non plus nécessaire de répéter la première dose de vaccin dans de telles circonstances.

AVAXIM<sup>MC</sup> et VAQTA<sup>®</sup> peuvent tous deux induire la production d'anticorps plus rapidement et offrent donc une protection quelques jours plus tôt que les autres vaccins contre le VHA. Cette caractéristique peut être importante lorsque les voyageurs se font vacciner juste avant leur départ ou que la prophylaxie post-exposition ne peut avoir lieu immédiatement après l'exposition.

### UTILISATION DES VACCINS CONTRE LE VHA DANS LA LUTTE CONTRE LES ÉCLOSIONS ET LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

Il y a plusieurs cas dans lesquels on a eu recours au vaccin contre le VHA pour mettre un terme à la transmission du virus dans des communautés<sup>(14-18)</sup> et qui montrent bien l'utilité du vaccin dans la lutte contre les éclosons. Les cas dans lesquels le vaccin a été utilisé avec succès à cette fin englobent deux éclosons canadiennes survenues à Kitchener-Waterloo en 1997<sup>(18)</sup> et à Montréal en 1997-1998<sup>(14)</sup>. Selon les données et l'expérience rapportées dans ces études, une seule dose de vaccin contre le VHA administrée à chaque membre de la communauté touchée devrait être considérée comme une mesure de lutte importante dans le cadre d'une intervention coordonnée de santé publique visant à circonscrire les éclosons d'hépatite A dans la communauté. Il faudrait également envisager l'administration systématique de ce vaccin pour prévenir les éclosons chez les personnes réceptives dans les communautés où l'hépatite A est fortement endémique. Une dose de rappel administrée selon le calendrier prévu (tableau 1) assurera la protection à long terme des vaccinés contre l'hépatite A.

Une étude récente sur l'usage du vaccin contre l'hépatite A pour prévenir les cas secondaires vient étayer l'usage de ce vaccin pour la prophylaxie post-exposition<sup>(19)</sup>. Dans cette étude comparative, on a relevé 12 cas secondaires sur 207 (5,8 %) contacts non vaccinés mais seulement deux infections (1,0 %) parmi les 197 personnes ayant reçu le vaccin après l'exposition. Notons que ces deux cas étaient asymptomatiques. L'efficacité protectrice du vaccin s'établissait à 79 % (IC à 95 % = 7 à 95). Bien qu'il faille réaliser d'autres études sur l'usage du vaccin pour la prophylaxie post-exposition afin de documenter pleinement cet effet, il reste que le vaccin contre le VHA administré dans la première semaine suivant l'exposition semble très efficace comme mesure de prévention de l'hépatite A après l'exposition chez les contacts identifiés et est recommandé à cette fin.

L'étude ne traite pas du délai après lequel le vaccin ne permet plus de prévenir efficacement l'hépatite A, bien que l'expérience nous ait appris que la prophylaxie post-exposition avec des immunoglobulines devrait être mise en route le plus rapidement possible<sup>(1)</sup>. Néanmoins, l'administration du vaccin > 1 semaine après l'exposition pourrait être utile, et son utilisation en pareilles circonstances permettra d'enrichir les connaissances sur la période d'efficacité après l'exposition.

Étant donné que les immunoglobulines (IG) ne seraient probablement pas plus efficaces que le vaccin contre l'hépatite A et qu'elles sont parfois difficiles à obtenir, le vaccin seul, sans immunoglobulines, représente la méthode privilégiée pour l'immunoprophylaxie post-exposition. De plus, on évitera ainsi de créer une pression sur la demande d'IG potentiellement rares et nécessaires pour d'autres fins médicales. Les IG demeurent



immunoprophylaxis for infants and those immunocompromised persons who may not respond fully to the vaccine.

## CONSOLIDATION OF RECOMMENDATIONS

This supplementary statement expands the National Advisory Committee on Immunization's recommendations on the use of HAV vaccine. These recommendations are summarized in Table 2 below.

toutefois l'immunoprophylaxie recommandée pour les nourrissons et les personnes immunodéprimées qui pourraient ne pas répondre convenablement au vaccin.

## FUSION DES RECOMMANDATIONS

La présente déclaration supplémentaire vient compléter les recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation sur l'usage du vaccin contre l'hépatite A, résumées au tableau 2.

<b>Recommendation Recommandation</b>		<b>Level of evidence* Qualité des preuves*</b>	<b>Strength of evidence** Fermeté des preuves**</b>
1.	Immunogenicity of AVAXIM™ Immunogénicité d'AVAXIM <sup>MC</sup>	I	A
2.	Immunogenicity of EPAXAL BERNA® Immunogénicité d'EPAXAL BERNA®	I	A
3.	Boosting of HAVRIX™ by other HAV vaccines Revaccination par d'autres vaccins contre le VHA après une dose de HAVRIX <sup>MC</sup>	I	A
4.	Boosting among any HAV vaccines Revaccination après tout autre vaccin contre le VHA	III	B
5.	Efficacy in outbreak control Efficacité dans la lutte contre les éclosions	II	A
6.	Efficacy of post-exposure prophylaxis Efficacité pour la prophylaxie post-exposition	I	B

\* Level of evidence: I = randomized control trial, II = other epidemiologic studies, III = opinion of authorities  
 \*\* Strength of evidence: A = good evidence, B = fair evidence, C = insufficient evidence  
 \* Qualité des preuves : I = essais comparatifs randomisés, II = autres études épidémiologiques, III = opinion de sommités dans le domaine  
 \*\* Fermeté des preuves : A = preuves suffisantes, B = preuves acceptables, C = preuves insuffisantes

This statement, the *Canadian Immunization Guide*, "Statement on Combination Vaccines Against Hepatitis A and Hepatitis B"<sup>(2)</sup> and "Supplementary Statement on Hepatitis Prevention – Hepatitis A and Hepatitis B Combination Vaccine for Children"<sup>(3)</sup>, both published in *Canada Communicable Disease Report*, Volume 25(ACS-3, 4), constitute the full, current recommendations of NACI on these vaccines. In summary, all vaccines against HAV licensed in Canada have been shown to provide high levels of protective antibody, particularly when a booster dose is used, and are presumed to provide excellent long term protection against this disease.

## References

1. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*. 5th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada, 1998. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. No. H49-8/1998E.)
2. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on combination vaccines against hepatitis A and hepatitis B*. CDR 1999;25(ACS-3):17-8.
3. National Advisory Committee on Immunization. *Supplementary statement on hepatitis prevention – hepatitis A and hepatitis B combination vaccine for children*. CDR 1999;25(ACS-4):18-20.

Cette déclaration, le *Guide canadien d'immunisation*, la «Déclaration supplémentaire sur les vaccins associés contre l'hépatite A et l'hépatite B»<sup>(2)</sup>, et la «Déclaration supplémentaire sur la prévention de l'hépatite – vaccin associé contre les hépatites A et B pour les enfants»<sup>(3)</sup>, toutes deux publiées dans le *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, volume 25(DCC-3, 4), constituent l'ensemble des recommandations actualisées du CCNI sur ces vaccins. En résumé, tous les vaccins contre le VHA homologués au Canada ont démontré qu'ils pouvaient induire des taux élevés d'anticorps protecteurs, en particulier lorsqu'on administre une dose de rappel, et l'on suppose qu'ils fournissent une excellente protection à long terme contre cette maladie.

## Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*. 5<sup>e</sup> édition, Ottawa (Ontario) : Santé Canada, 1998. (Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, N° de cat. H49-8/1998F.)
2. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur les vaccins associés contre l'hépatite A et l'hépatite B*. RMT 1999;25(DCC-3):17-8.
3. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur la prévention de l'hépatite – vaccin associé contre l'hépatite A et l'hépatite B pour enfants*. RMT 1999;25(DCC-4):18-20.

4. Zuckerman J, Peyron F, Wallon M et al. *Comparison of the safety and immunogenicity of two inactivated hepatitis A vaccines*. Adv Ther 1997;14:116-24.
  5. Zanetti A, Pregliasco F, Andreassi A et al. *Does immunoglobulin interfere with the immunogenicity to Pasteur Mérieux inactivated hepatitis A vaccine?* J Hepatol 1997;26:25-30.
  6. Dumas R, Forrat R, Lang J et al. *Safety and immunogenicity of a new inactivated hepatitis A vaccine in concurrent administration with a typhoid fever or a typhoid fever and yellow fever vaccine*. Adv Ther 1997;14:160-67.
  7. Glück R, Mischler R, Brantschen S et al. *Immunopotentiating reconstituted influenza virus virosome vaccine delivery system for immunisation against hepatitis*. Am J Clin Invest 1992;90:2491-95.
  8. Loutan L, Bovier P, Althaus B et al. *Inactivated virosome hepatitis A vaccine*. Lancet 1994;343:322-24.
  9. Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk S et al. *Safety, immunogenicity and kinetics of the immune response to a single dose of virosome-formulated hepatitis A vaccine in Thais*. Vaccine 1995;13:891-93.
  10. Holzer B, Hatz C, Schmidt-Sissolak D et al. *Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine*. Vaccine 1996;14:982-86.
  11. Just M, Berger R, Drechsler H et al. *A single vaccination with an inactivated hepatitis A liposome vaccine induces protective antibody after only two weeks*. Vaccine 1992;10:737-39.
  12. Zuckerman J, Kirkpatrick C, Huang M. *Immunogenicity and reactogenicity of AVAXIM™ as compared with HAVRIX™ as a booster following primary immunization with HAVRIX™ against hepatitis*. Am J Trav Med 1998;5:18-22.
  13. Connor B, Phair J, Sack D et al. *Preliminary hepatitis A antibody responses in a cohort of healthy adults who received HAVRIX followed by VACTA or HAVRIX 6-12 months later*. In: Program and Abstracts of the Second Asia Pacific Travel Health Congress, July 10-13, 1988, Taipei, Taiwan. Hong Kong: Asia Pacific Travel Health Association, 1998:23. Abstract.
  14. Deshaies D, Dion R, Valiquette L. *Immunization against hepatitis A during an outbreak in a Jewish orthodox community – Quebec, 1997-1998*. CCDR 1998;24:145-51.
  15. McMahon BJ, Beller M, Williams J et al. *A programme to control an outbreak of HAV in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine*. Arch Paediatr Adolesc Med 1996;150:733-39.
  16. Prikazsky V, Olear V, Cernoch A et al. *Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination*. J Med Virol 1994;44:457-59.
  17. Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk S et al. *Control of a Hepatitis A outbreak by active immunisation of high-risk susceptibles*. J Infect Dis 1994;169:228-29.
  18. Hockin J, Isaacs S, Kittle D et al. *Hepatitis A outbreak in a socially contained religious community in rural southern Ontario*. CCDR 1997;23:161-66.
  19. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T et al. *Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial*. Lancet 1999;353:1136-39.
4. Zuckerman J, Peyron F, Wallon M et coll. *Comparison of the safety and immunogenicity of two inactivated hepatitis A vaccines*. Adv Ther 1997;14:116-24.
  5. Zanetti A, Pregliasco F, Andreassi A et coll. *Does immunoglobulin interfere with the immunogenicity to Pasteur Mérieux inactivated hepatitis A vaccine?* J Hepatol 1997;26:25-30.
  6. Dumas R, Forrat R, Lang J et coll. *Safety and immunogenicity of a new inactivated hepatitis A vaccine in concurrent administration with a typhoid fever or a typhoid fever and yellow fever vaccine*. Adv Ther 1997;14:160-67.
  7. Glück R, Mischler R, Brantschen S et coll. *Immunopotentiating reconstituted influenza virus virosome vaccine delivery system for immunisation against hepatitis*. Am J Clin Invest 1992;90:2491-95.
  8. Loutan L, Bovier P, Althaus B et coll. *Inactivated virosome hepatitis A vaccine*. Lancet 1994;343:322-24.
  9. Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk S et coll. *Safety, immunogenicity and kinetics of the immune response to a single dose of virosome-formulated hepatitis A vaccine in Thais*. Vaccine 1995;13:891-93.
  10. Holzer B, Hatz C, Schmidt-Sissolak D et coll. *Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine*. Vaccine 1996;14:982-86.
  11. Just M, Berger R, Drechsler H et coll. *A single vaccination with an inactivated hepatitis A liposome vaccine induces protective antibody after only two weeks*. Vaccine 1992;10:737-39.
  12. Zuckerman J, Kirkpatrick C, Huang M. *Immunogenicity and reactogenicity of AVAXIM<sup>MC</sup> as compared with HAVRIX<sup>MC</sup> as a booster following primary immunization with HAVRIX<sup>MC</sup> against hepatitis*. Am J Trav Med 1998;5:18-22.
  13. Connor B, Phair J, Sack D et coll. *Preliminary hepatitis A antibody responses in a cohort of healthy adults who received HAVRIX followed by VACTA or HAVRIX 6-12 months later*. Dans : Program and Abstracts of the Second Asia Pacific Travel Health Congress, July 10-13, 1988, Taipei, Taiwan. Hong Kong: Asia Pacific Travel Health Association, 1998:23. Abstract.
  14. Deshaies D, Dion R, Valiquette L. *Intervention de vaccination contre l'hépatite A lors d'une écloison dans une communauté juive orthodoxes – Québec, 1997-1998*. RMTc 1998;24:145-51.
  15. McMahon BJ, Beller M, Williams J et coll. *A programme to control an outbreak of HAV in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine*. Arch Paediatr Adolesc Med 1996;150:733-39.
  16. Prikazsky V, Olear V, Cernoch A et coll. *Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination*. J Med Virol 1994;44:457-59.
  17. Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk S et coll. *Control of a hepatitis A outbreak by active immunisation of high-risk susceptibles*. J Infect Dis 1994;169:228-29.
  18. Hockin J, Isaacs S, Kittle D et coll. *Écloison d'hépatite A dans une communauté religieuse isolée socialement dans une région rurale du sud de l'Ontario*. RMTc 1997;23:161-66.
  19. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T et coll. *Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial*. Lancet 1999;353:1136-39.

**An Advisory Committee Statement (ACS)**

**National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*\***

**STATEMENT ON ALTERNATE ADOLESCENT SCHEDULE FOR HEPATITIS B VACCINE (ACS-5)**

**PREAMBLE**

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

Merck Frosst has recently received Notice of Compliance for a revised schedule for Recombivax HB™ for adolescents aged 11 to 15. The immunogenicity of a two-dose schedule as outlined below was similar to the current three-dose schedule using 5 µg HBsAg. This revised schedule will have the advantage of conferring good protection against HBV infection to this age group, while potentially eliminating the need for one school clinic per year with the consequent savings and convenience for those providing this immunization.

The revised schedule for adolescents aged 11 to 15 is as follows:

- 10 µg (1.0 mL adult formulation) at t = 0
- 10 µg (1.0 mL adult formulation) at t = 4 to 6 months

Duration of protection is assumed to be similar as well.

This revised schedule will be of interest to those providing universal adolescent vaccine programs, especially in the school setting.

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

**Liaison Representatives:** Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. G. Delage (CPS), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. J. Livengood (CDC), Dr. A.E. McCarthy (ND), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CIDS), Dr. J. Waters (CCMOH).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. J. Calver (BBR), Dr. A. King (LCDC), Dr. P. Riben (MSB).

† This statement was prepared by Dr. I. Gemmill and approved by NACI.

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

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

**DÉCLARATION SUR UN SCHÉMA RÉVISÉ POUR LA VACCINATION DES ADOLESCENTS CONTRE L'HÉPATITE B (DCC-5)**

**PRÉAMBULE**

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

La société Merck Frosst a récemment reçu un avis de conformité pour un schéma révisé pour l'administration du vaccin Recombivax HB™ aux adolescents âgés de 11 à 15 ans. L'immunogénicité du schéma de deux doses présenté ci-dessous était semblable à celle du schéma actuel de trois doses utilisant 5 µg d'HBsAg. Ce schéma révisé aura l'avantage de conférer une bonne protection contre l'infection par le VHB à ce groupe d'âge tout en éliminant éventuellement la nécessité d'une clinique de vaccination scolaire par année, avec les économies d'argent et de temps que cela représente pour les vaccinateurs.

Le schéma révisé pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans est le suivant :

- 10 µg (1,0 mL du vaccin pour adultes) au t = 0
- 10 µg (1,0 mL du vaccin pour adultes) au t = 4 à 6 mois

On suppose que la durée de la protection est la même que celle qui est conférée par l'ancien schéma.

Ce schéma révisé saura sûrement intéresser les responsables des programmes de vaccination universelle des adolescents, surtout en milieu scolaire.

\* **Membres :** Dr V. Marchessault (président), Dr J. Spika (secrétaire général), N. Armstrong (secrétaire administrative), Dr I. Bowmer, Dr G. De Serres, Dr P. DeWals, Dr S. Dobson, Dr J. Embree, Dr I. Gemmill, Dr M. Naus, Dr P. Orr, Dr B. Ward, A. Zierler.

**Représentants de liaison :** Dr J. Carsley (ACSP), Dr G. Delage (SCP), Dr M. Douville-Fradet (CCE), Dr T. Freeman (CMFC), Dr J. Livengood (CDC), Dr A.E. McCarthy (DN), Dr J. Salzman (CCMTMV), Dr L. Samson (SCMI), Dr J. Waters (CCMOH).

**Représentants d'office :** Dr J. Calver (BPBR), Dr A. King (LLCM), Dr P. Riben (DGSM).

† Cette déclaration a été préparée par le Dr I. Gemmill et approuvée par le CCNI.

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

*Health Canada*

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

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

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

To subscribe to this publication, please contact:

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

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

© Minister of Health 2000 (On-line) ISSN 1481-8531  
Publications Mail Agreement No. 1437887

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

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

*Santé Canada*

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

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

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

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :

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

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

© Ministre de la Santé 2000 (En direct) ISSN 1481-8531  
Poste-publications n° de la convention 1437887

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