



# Canada Communicable Disease Report

# Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date of Publication: 15 January 2001

Vol. 27 (ACS-1, 2)/(DCC-1, 2)

Date de publication : 15 janvier 2001

**Contained in this issue:**

Supplementary Statement on Influenza Vaccination: Continued Use of Fluviral® Influenza Vaccine in the 2000-2001 Season (ACS-1) . . . . . 1  
Supplementary Statement on Hepatitis A Vaccine (ACS-2) . . . . . 3

**Contenu du présent numéro :**

Déclaration supplémentaire sur la vaccination antigrippale : utilisation du vaccin antigrippal Fluviral® au cours de la saison 2000-2001 (DCC-1) . . . . . 1  
Déclaration sur les vaccins contre l'hépatite A à l'intention des voyageurs (DCC-2). . . . . 3

**An Advisory Committee Statement (ACS)**

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

**SUPPLEMENTARY STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION: CONTINUED USE OF FLUVIRAL® INFLUENZA VACCINE IN THE 2000-2001 SEASON**

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

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

**DÉCLARATION SUPPLÉMENTAIRE SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE : UTILISATION DU VACCIN ANTIGRIPPAL FLUVIRAL® AU COURS DE LA SAISON 2000-2001**

**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).*

\* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. J. Spika (Executive Secretary), J. Brousseau (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, 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. A. Corriveau (CCMOH), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. A.E. McCarthy (ND), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CIDS), Dr. M. Wharton (CDC).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. A. King (CIDPC), Dr. L. Palkonyay (BBR), Dr. P. Riben (MSB).

† This statement was prepared by Dr. A. King with the assistance of Dr. E. Galanis and approved by NACI.

**PRÉAMBULE**

*Le rôle du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est de fournir régulièrement à Santé Canada des conseils pertinents en matière d'immunisation, dans une perspective médicale, scientifique et de santé publique. Santé Canada est conscient que les avis et recommandations contenus dans le présent document reposent sur les meilleures données scientifiques actuellement disponibles, et il diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent le vaccin devraient également prendre connaissance des renseignements contenus dans la monographie du produit. Les recommandations quant à l'utilisation du produit et les autres renseignements exposés dans le présent document peuvent différer de ceux présentés dans la monographie du produit du fabricant canadien qui détient une licence pour le vaccin. Le fabricant a simplement demandé l'approbation du vaccin et fourni des renseignements démontrant qu'il est efficace et sans danger lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit.*

\* **Membres :** D<sup>r</sup> V. Marchessault (président), D<sup>r</sup> J. Spika (secrétaire général), J. Brousseau (secrétaire administrative), D<sup>r</sup> I. Bowmer, D<sup>r</sup> G. De Serres, D<sup>r</sup> S. Dobson, D<sup>re</sup> J. Embree, D<sup>r</sup> I. Gemmill, D<sup>re</sup> M. Naus, D<sup>re</sup> P. Orr, D<sup>r</sup> B. Ward, A. Zierler.

**Représentants de liaison :** D<sup>r</sup> J. Carsley (ACSP), D<sup>r</sup> A. Corriveau (CCMOH), D<sup>re</sup> M. Douville-Fradet (CCE), D<sup>r</sup> T. Freeman (CMFC), D<sup>re</sup> A.E. McCarthy (DN), D<sup>r</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>re</sup> L. Samson (SCMI), D<sup>re</sup> M. Wharton (CDC).

**Représentants d'office :** D<sup>re</sup> A. King (CPCMI), D<sup>r</sup> L. Palkonyay (BPBR), D<sup>r</sup> P. Riben (DGSM).

† Cette déclaration a été préparée par la D<sup>re</sup> A. King avec la participation du D<sup>re</sup> E. Galanis et approuvée par le CCNI.

## BACKGROUND

Since mid-October, 2000, Health Canada has received reports of 1,191 cases being referred to as oculo-respiratory syndrome (ORS) following influenza immunization. The syndrome is characterized by ocular symptoms (red eyes, ocular pruritus, ocular discharge, lid edema), respiratory symptoms (cough, sore throat, difficulty breathing, wheezing), facial edema, or a combination of these symptoms developing within 2 to 24 hours of influenza immunization. Approximately 80% of the reactions have occurred in healthy adults < 60 years of age and approximately 75% in females. There have been at least 10 cases reported in children < 9 years of age. Most of the reactions in children occurred after receipt of the first dose of vaccine. The majority of cases have resolved completely within 48 hours. The syndrome is generally mild and self-limited, although a few cases have required hospitalization. There have been no deaths in association with this syndrome. Close to 98% (1,166/1,191) of cases occurred following receipt of Fluviral<sup>®</sup> produced by BioChem Pharma. All but one of the distributed lots of Fluviral<sup>®</sup> have been implicated (the non-implicated lot was distributed in very small quantities). Twenty-five cases have occurred following receipt of Fluzone<sup>®</sup> or Vaxigrip<sup>®</sup>, both produced by Aventis Pasteur Limited. To date, about 13 million doses of influenza vaccine have been distributed: nine million of the Aventis Pasteur Limited products and four million of the Biochem Pharma product. Results from studies done in settings in which Fluviral<sup>®</sup> was administered show that the incidence rate of the syndrome of red eyes in combination with respiratory symptoms ranges from 2% to 3%. In one cohort study, in which Fluviral<sup>®</sup> was offered, it was found that the relative risk of developing such a syndrome was close to infinity because no cases of red eyes and respiratory symptoms were identified among unimmunized individuals (Dr. D. Skowronski, BC Centre for Disease Control, Vancouver: personal communication, 2001).

## RECOMMENDATIONS

To reduce the morbidity and mortality associated with influenza, the impact of illness in our communities and the societal costs associated with seasonal influenza and its complications, immunization programs should continue as planned among those at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications from influenza, and those who provide essential community services. Influenza programs in otherwise healthy children and adults, who may also experience significant morbidity associated with influenza illness<sup>(1)</sup>, should also continue as planned. The benefits of influenza immunization for all recommended recipients, including healthy adults and children<sup>(2)</sup>, greatly outweigh any risks associated with receipt of all influenza vaccines currently licensed for use in Canada.

Previously unimmunized children < 9 years of age require a second dose of influenza vaccine 4 weeks after receipt of the first dose. In view of the unknown effect of re-immunization with the current year's preparation of Fluviral<sup>®</sup>, it is recommended that these children preferentially receive Vaxigrip<sup>®</sup> or Fluzone<sup>®</sup>. However, should neither of these alternate vaccines be available when re-immunization is due, health-care providers should offer Fluviral<sup>®</sup>, with additional informed consent pertaining to what is presently known about the ORS in children < 9 years of age.

## CONTEXTE

Depuis la mi-octobre 2000, Santé Canada a reçu des rapports sur 1 191 cas de ce que l'on a désigné du nom de syndrome oculo-respiratoire (SOR) associé au vaccin antigrippal. Ce syndrome se caractérise par des symptômes oculaires (rougeur des yeux, prurit, écoulement, oedème des paupières), des symptômes respiratoires (toux, maux de gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante), de l'oedème du visage ou une combinaison de ces symptômes apparaissant dans les 2 à 24 heures suivant la vaccination. Environ 80 % des réactions se sont présentées chez des adultes de < 60 ans en bonne santé et environ 75 %, chez des femmes. Au moins 10 cas ont été relevés chez des enfants de < 9 ans. La plupart des réactions chez les enfants sont apparues après l'administration de la première dose du vaccin. Dans la majorité des cas, les symptômes sont complètement disparus en moins de 48 heures. Le syndrome est généralement bénin et spontanément résolutif, bien que l'hospitalisation se soit avérée nécessaire dans quelques cas. Aucun décès lié à ce syndrome n'a été signalé. Près de 98 % (1 166/1 191) des cas se sont présentés après l'administration de Fluviral<sup>®</sup>, produit par BioChem Pharma. Tous les lots de Fluviral<sup>®</sup> distribués sauf un ont été mis en cause (le lot faisant exception a été distribué en très petite quantité). Vingt-cinq cas sont survenus après l'administration de Fluzone<sup>®</sup> ou Vaxigrip<sup>®</sup>, tous deux produits par Aventis Pasteur Limitée. À ce jour, à peu près 13 millions de doses de vaccin antigrippal ont été distribuées. Neuf millions sont des produits de Aventis Pasteur Limitée, et quatre millions sont de Biochem Pharma. Les résultats d'études effectuées dans des milieux où Fluviral<sup>®</sup> a été administré révèlent que le taux d'incidence du symptôme de la rougeur des yeux associé aux symptômes respiratoires se situe entre 2 % et 3 %. Dans une étude de cohorte où Fluviral<sup>®</sup> a été offert, on a constaté que le risque relatif de développer un tel syndrome tendait vers l'infini, étant donné qu'aucun cas de rougeur des yeux et de symptômes respiratoires n'a été décelé parmi les personnes vaccinées (D<sup>r</sup> D. Skowronski, BC Centre for Disease Control [Vancouver] : communication personnelle, 2001).

## RECOMMANDATIONS

Afin de réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe, l'impact de la maladie dans nos communautés et le coût pour la société des gripes saisonnières et de leurs complications, il faudrait poursuivre les programmes d'immunisation tel que prévu parmi ceux qui courent un risque élevé de complications liées à la grippe, qui sont susceptibles de transmettre la grippe à des personnes à risque élevé de telles complications ou qui fournissent des services essentiels à la communauté. Il convient également de maintenir comme prévu les programmes d'immunisation des enfants et adultes par ailleurs en santé qui peuvent également présenter une importante morbidité associée à la grippe<sup>(1)</sup>. Les avantages qu'il y a à immuniser tous les groupes pour lesquels le vaccin est recommandé, y compris les adultes et enfants en santé<sup>(2)</sup>, dépassent largement tout risque pouvant être associé à l'administration de tous les vaccins antigrippaux actuellement approuvés au Canada.

Les enfants de < 9 ans qui n'ont pas déjà été vaccinés doivent recevoir une seconde dose de vaccin antigrippal 4 semaines après l'administration de la première. Comme on ne connaît pas les effets d'une revaccination faisant appel à la préparation de Fluviral<sup>®</sup> de l'année en cours, il est recommandé que ces enfants reçoivent de préférence Vaxigrip<sup>®</sup> ou Fluzone<sup>®</sup>. Toutefois, si aucun de ces vaccins n'est disponible à la date prévue de la revaccination, les professionnels de la santé devraient offrir Fluviral<sup>®</sup>, en obtenant un consentement éclairé additionnel se rapportant à ce que l'on sait pour l'instant du SOR chez les enfants de < 9 ans.

Recommended recipients of influenza vaccine, including healthy adults and children  $\geq 9$  years of age, should continue to be offered Fluviral<sup>®</sup>, with additional informed consent pertaining to what is presently known about the ORS in older children and adults. Since influenza immunization is voluntary, appropriate informed consent, reviewing the newly identified adverse reaction is essential.

## REFERENCES

1. Kilbourne ED, Arden NH. *Inactivated influenza*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 531-51.
2. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on influenza vaccination for the 2000-2001*. CDDR 2000; 26(ACS-2):1-16.

### **An Advisory Committee Statement (ACS)**

#### **Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT)\*†**

#### **STATEMENT ON HEPATITIS A VACCINES FOR TRAVELLERS**

## PREAMBLE

*The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to tropical infectious disease and health risks associated with international travel. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and medical practices, and is disseminating this document for information purposes to both travellers and the medical community caring for travellers.*

*Persons administering or using drugs, vaccines, or other products should also be aware of the contents of the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use. Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use by the licensed manufacturer(s). Manufacturers have sought approval and provided evidence as to the safety and efficacy of their products only when used in accordance with the product monographs or other similarly approved standards or instructions for use.*

\* **Members:** Dr. B. Ward (Chairman); H. Birk; M. Bodie-Collins (Executive Secretary); Dr. S.E. Boraston; Dr. H.O. Davies; Dr. K. Gamble; Dr. L. Green; Dr. J.S. Keystone; Dr. P.J. Plourde; Dr. J.R. Salzman; Dr. D. Tessier.

**Liaison Representatives:** Dr. R. Birnbaum (CSIH); L. Cobb (CUSO); Dr. V. Marchessault (CPS and NAC); Dr. H. Onyette (CIDS); Dr. R. Saginur (CPHA); Dr. F. Stratton (ACE).

**Ex-Officio Members:** Dr. E. Callary (HC); Dr. M. Cetron (CDC); R. Dewart (CDC); Dr. E. Gadd (HC); Dr. H. Lobel (CDC); Dr. A.E. McCarthy (DND); Dr. M. Parise (CDC).

**Member Emeritus:** Dr. C.W.L. Jeanes.

† This statement was prepared by Dr. R. Birnbaum and approved by CATMAT.

Il faudrait continuer d'offrir Fluviral<sup>®</sup> aux groupes pour lesquels le vaccin est recommandé, dont les adultes et les enfants de  $\geq 9$  ans qui sont en bonne santé, en obtenant un consentement éclairé additionnel se rapportant à ce que l'on sait pour l'instant du SOR chez les enfants plus âgés et les adultes. Comme la vaccination antigrippale est facultative, il est essentiel d'obtenir un consentement éclairé approprié, en passant en revue les effets indésirables nouvellement identifiés.

## RÉFÉRENCES

1. Kilbourne ED, Arden NH. *Inactivated influenza*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders, 1999;531-51.
2. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2000-2001*. RMTC 2000; 26(DCC-2):1-16.

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

#### **Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV)\*†**

#### **DÉCLARATION SUR LES VACCINS CONTRE L'HÉPATITE A À L'INTENTION DES VOYAGEURS**

## PRÉAMBULE

*Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne à Santé Canada des conseils courants et à jour de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales infectieuses et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur la pratique médicale et les connaissances scientifiques les plus récentes et les diffuse dans le but d'informer les voyageurs ainsi que les professionnels de la santé qui sont appelés à leur prodiguer des soins.*

*Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie du produit ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux qui figurent dans la monographie ou toute autre norme ou instruction approuvée pertinente établie par les fabricants autorisés. Rappelons que les fabricants font approuver leurs produits et démontrent leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à toute autre norme ou instruction approuvée semblable.*

\* **Membres :** D<sup>r</sup> B. Ward (président); H. Birk; M. Bodie-Collins (secrétaire générale); D<sup>r</sup> S.E. Boraston; D<sup>r</sup> H.O. Davies; D<sup>r</sup> K. Gamble; D<sup>r</sup> L. Green; D<sup>r</sup> J.S. Keystone; D<sup>r</sup> P.J. Plourde; D<sup>r</sup> J.R. Salzman; D<sup>r</sup> D. Tessier.

**Représentants de liaison :** D<sup>r</sup> R. Birnbaum (SCSI); L. Cobb (CUSO); D<sup>r</sup> V. Marchessault (SCP et CCNI); D<sup>r</sup> H. Onyette (SCMI); D<sup>r</sup> R. Saginur (ACSP); D<sup>r</sup> F. Stratton (CCE).

**Membres d'office :** D<sup>r</sup> E. Callary (SC); D<sup>r</sup> M. Cetron (CDC); R. Dewart (CDC); D<sup>r</sup> E. Gadd (SC); D<sup>r</sup> H. Lobel (CDC); D<sup>r</sup> A.E. McCarthy (MDN); D<sup>r</sup> M. Parise (CDC).

**Membre émérite :** D<sup>r</sup> C.W.L. Jeanes.

† Ce document a été préparé par le D<sup>r</sup> R. Birnbaum et approuvé par le CCMTMV.

## INTRODUCTION

Hepatitis A is an infection of the liver caused by the hepatitis A virus (HAV). HAV is an RNA virus, formally classified as enterovirus type 72<sup>(1)</sup> but now in its own genus – *Hepataviridae*<sup>(2)</sup>, and is a member of the *Picornaviridae* family. While 1.4 million cases are reported worldwide every year, the true incidence may be three to 10 times greater<sup>(3)</sup>. The virus is almost always spread through the fecal-oral route either by direct contact with infected persons or indirectly through ingestion of contaminated food or water, especially raw or undercooked shellfish<sup>(3-5)</sup>. A small number of cases (< 5%) is acquired through sexual activity or contaminated blood products<sup>(6)</sup>. The virus can survive in a dried state for at least a week in ambient conditions and can survive in water for as long as 10 months<sup>(3,7,8)</sup>. Hepatitis A is the most frequent vaccine-preventable disease in travellers, and has the highest mortality and morbidity rates for any vaccine-preventable infection in travellers<sup>(9,10)</sup>.

The incubation period of hepatitis A is 15 to 50 days with a mean of 28 days<sup>(8)</sup>. The resulting illness causes anorexia, nausea, fever, fatigue, and jaundice in adults and older children. The virus is present in bile, blood, stools, and liver during the late incubation period and the early acute phase of the illness. The period of infectiousness is highly variable but is typically from 2 to 5 weeks after exposure to the virus, from just before the onset of symptoms until a week or so after the jaundice clears. During this time the virus is excreted in the feces. Viral shedding can be greatly prolonged in malnourished children and immunocompromised persons. The average duration of illness is 1 month, but lethargy and weakness can last up to 12 months. More serious disease with liver necrosis, fulminant liver failure, and death is rare, and the estimated mortality rate is 0.14%<sup>(11)</sup>. The liver-cell damage is a cell-mediated response and is not caused by the virus itself<sup>(8)</sup>. Disease severity is age-related with mortality rates for adults > 40 years of age up to 20 times higher than those for younger age groups<sup>(12)</sup>.

The disease is usually asymptomatic in younger children where it may be mistaken for flu or general malaise. These children may shed the virus, however, in some cases for several months<sup>(13)</sup>, and thereby spread it to susceptible individuals around them<sup>(12)</sup>.

The early antibody response is of the IgM class, and persists for several months. During convalescence, antibody of the IgG class becomes predominant and positive titres persist indefinitely, conferring lifelong immunity<sup>(12)</sup>.

There is no chronic hepatitis and no resulting carrier state associated with hepatitis A<sup>(14)</sup>.

## PREVENTION

Travellers to countries in which poor sanitation and hygiene standards facilitate fecal-oral transmission should closely follow food and water precautions to minimize the possibility of contracting this disease.

The risk for non-immune travellers to developing countries is estimated to be 3 to 5/1,000 per month with cases in males being 1.5 times higher than in females<sup>(11)</sup>. The risk is up to six times higher for low-budget travellers eating in poorer hygienic conditions.

## INTRODUCTION

L'hépatite A est une infection du foie causée par le virus de l'hépatite A (VHA). C'est un virus à ARN, qui était officiellement classé comme un entérovirus de type 72<sup>(1)</sup>, mais qui fait maintenant partie du genre *Hepataviridae*<sup>(2)</sup> et de la famille des *Picornaviridae*. Bien que 1,4 million de cas soient recensés chaque année dans le monde, l'incidence réelle peut être de trois à 10 fois supérieure<sup>(3)</sup>. Le virus est presque toujours transmis par la voie oro-fécale à la suite d'un contact direct avec une personne infectée ou d'un contact indirect (ingestion) avec de l'eau ou des aliments contaminés, en particulier des mollusques et crustacés crus ou mal cuits<sup>(3-5)</sup>. Un petit nombre de cas (< 5 %) sont infectés lors de relations sexuelles ou après avoir reçu des produits sanguins contaminés<sup>(6)</sup>. Le virus peut survivre à l'état sec pendant au moins une semaine dans des conditions ambiantes et peut survivre dans l'eau jusqu'à 10 mois<sup>(3,7,8)</sup>. Parmi les maladies évitables par la vaccination, l'hépatite A est celle qui est la plus fréquente et dont les taux de mortalité et de morbidité sont les plus élevés chez les voyageurs<sup>(9,10)</sup>.

La période d'incubation de l'hépatite A dure de 15 à 50 jours, la moyenne étant de 28 jours<sup>(8)</sup>. La maladie qui en résulte se caractérise par une anorexie, des nausées, de la fièvre, de la fatigue et un ictère chez les adultes et les enfants plus âgés. Le virus est présent dans la bile, le sang, les selles et le foie durant la dernière phase de la période d'incubation et au début de la phase aiguë de la maladie. La période d'infectivité varie grandement mais se situe habituellement de 2 à 5 semaines après l'exposition au virus, soit juste avant le début des symptômes jusqu'à une semaine ou plus après la disparition de l'ictère. Durant cette période, le virus est excrété dans les selles. L'excrétion du virus peut persister longtemps chez les enfants mal nourris et les personnes immunodéprimées. La maladie dure en moyenne 1 mois, mais faiblesse et léthargie peuvent persister jusqu'à 12 mois. Un tableau clinique plus sévère avec nécrose du foie, insuffisance hépatique fulminante et décès éventuel est rare, le taux estimé de mortalité s'établissant à 0,14 %<sup>(11)</sup>. Les lésions subies par les hépatocytes sont une réponse à médiation cellulaire et ne sont pas causées par le virus lui-même<sup>(8)</sup>. La gravité de la maladie varie selon l'âge, les taux de mortalité étant jusqu'à 20 fois plus élevés chez les adultes de > 40 ans que dans les groupes plus jeunes<sup>(12)</sup>.

La maladie est habituellement asymptomatique chez les jeunes enfants et peut être confondue avec la grippe ou un malaise général. Ces enfants peuvent cependant, dans certains cas, excréter le virus pendant plusieurs mois<sup>(13)</sup> et le transmettre à des personnes réceptives autour d'eux<sup>(12)</sup>.

Au début de la maladie, l'organisme réagit en produisant des anticorps de la classe des IgM, lesquels persistent cependant plusieurs mois. Durant la convalescence, les anticorps de la classe des IgG prédominent et peuvent persister indéfiniment, conférant une immunité pour la vie entière<sup>(12)</sup>.

L'hépatite A n'évolue pas vers la chronicité et les personnes exposées ne demeurent pas porteuses du virus<sup>(14)</sup>.

## PRÉVENTION

Les voyageurs qui se rendent dans des pays où les normes d'hygiène et de salubrité facilitent la transmission oro-fécale du virus devraient prendre des précautions strictes à l'égard des aliments et de l'eau afin de réduire au minimum le risque de contracter la maladie.

Le risque auquel sont exposés les voyageurs non immuns qui séjournent dans des pays en voie de développement varie entre 3 et 5/1 000 par mois, les hommes étant 1,5 fois plus souvent infectés que les femmes<sup>(11)</sup>. Le risque est jusqu'à six fois supérieur dans le cas des voyageurs à petit budget qui mangent dans des endroits où les conditions hygiéniques laissent à désirer.

Among those who spent their childhood in less than affluent conditions in developing countries, immunity to hepatitis A is virtually 100%<sup>(15)</sup>. Some studies show that immunity in those who spent even their first 5 years there is already as high as 90%<sup>(3)</sup>. In contrast, adults who grew up in developed countries, such as Canada, should not be considered to be immune to hepatitis A unless their previous medical or travel history is such that they may already have suffered from the illness or if they were born prior to 1945<sup>(16)</sup>. Evidence of prior exposure to hepatitis A varies directly with age. For example about one-third of the adult North American population has serologic evidence of exposure to hepatitis A by age 40<sup>(15,17)</sup>. Depending on the cost of testing and if time permits, it may be cost effective to test these adults for anti-HAV IgG prior to their travel and those susceptible can then be immunized. However, there is no contraindication to administering these vaccines to someone who is already immune to hepatitis A<sup>(18-20)</sup>.

Hepatitis A in young children is generally a mild disease<sup>(21)</sup> and immunization in this age group may be indicated only to prevent their spreading the disease to non-immune individuals upon their return home. Children > 5 years of age should be immunized. Many feel vaccination should be offered to all children > 2 years of age.

If there are indications for immunization against hepatitis B as well (e.g. travel for > 6 months in hepatitis B endemic countries; close contact with local populations in such countries, with a risk of blood or other body fluid contact<sup>(22)</sup>; international adoptions) and if it has not already been given as part of routine childhood immunization, the combined hepatitis A and B vaccine, Twinrix<sup>TM</sup> (for adults) (SmithKline Beecham Pharma) can be used. While one dose of Twinrix<sup>TM</sup> will result in protective antibody levels of hepatitis A, higher geometric mean titres will be achieved if two doses are given before travel<sup>(23)</sup>.

## PREPARATIONS USED FOR IMMUNIZATION

### *Immune Serum Globulin*

In the past, immunoprophylaxis for hepatitis A relied exclusively on passive immunization with immune serum globulin (ISG) preparations. ISG can prevent clinically apparent hepatitis A if administered before exposure and can attenuate the disease if administered during the early incubation period. The advent of active immunizing agents has made the use of ISG virtually obsolete for the purposes of travel prophylaxis. The only exceptions would be those in whom use of the active hepatitis A vaccines is contraindicated or may not be effective (see **Immunocompromised travellers** below).

In the past, it was thought that simultaneous administration of ISG and one of the active hepatitis A vaccines should be used if travel was planned within 2 weeks. However it is now known that the serologic response to these vaccines is fast enough that use of ISG is not necessary<sup>(24)</sup>. In fact co-administration of ISG with active hepatitis A vaccines could lead to lower antibody levels than use of the active vaccines alone<sup>(25)</sup>.

Pratiquement 100 % des personnes qui ont passé leur enfance dans des milieux modestes ou pauvres dans des pays en développement seront immunisées contre l'hépatite A<sup>(15)</sup>. Certaines études montrent que l'immunité chez les sujets qui ont passé même les 5 premières années de leur vie dans ce type de milieu atteint déjà 90 %<sup>(3)</sup>. Par contre, les adultes qui ont grandi dans des pays industrialisés, comme le Canada, ne devraient pas être considérés comme immunisés contre l'hépatite A à moins que leurs antécédents médicaux ou leurs déplacements antérieurs indiquent qu'ils peuvent déjà avoir souffert de la maladie ou qu'ils sont nés avant 1945<sup>(16)</sup>. Les signes biologiques d'une exposition antérieure à l'hépatite A ne s'observent pas dans tous les groupes d'âge. Par exemple, environ le tiers des adultes nord-américains présentent des signes sérologiques d'exposition au VHA à l'âge de 40 ans<sup>(15,17)</sup>. Si le coût des tests n'est pas trop élevé et si le temps le permet, il pourrait être rentable de rechercher la présence d'IgG anti-VHA chez ces adultes avant qu'ils ne partent en voyage et d'immuniser ensuite ceux qui sont susceptibles. Il n'est cependant pas contre-indiqué d'administrer ces vaccins à une personne déjà immunisée contre l'hépatite A<sup>(18-20)</sup>.

L'hépatite A se présente habituellement sous une forme bénigne chez les enfants<sup>(21)</sup>, et la vaccination de ce groupe d'âge peut être indiquée uniquement pour prévenir la transmission de l'infection à des personnes non immunes au retour à la maison. Les enfants de > 5 ans devraient être vaccinés. Bien des gens estiment que le vaccin devrait être offert à tous les enfants de > 2 ans.

S'il est indiqué d'administrer également le vaccin contre l'hépatite B (p. ex., séjour pendant > 6 mois dans un pays où l'hépatite B est endémique; contacts étroits avec la population locale de ces pays, avec risque de contact avec du sang ou d'autres liquides organiques<sup>(22)</sup>; adoptions internationales) et si le vaccin n'a pas déjà été donné dans le cadre d'un programme de vaccination systématique des enfants, le vaccin combiné contre l'hépatite A et B, Twinrix<sup>MC</sup> (pour adultes) (SmithKline Beecham Pharma) peut être utilisé. Une dose de Twinrix<sup>MC</sup> confèrera une protection contre l'hépatite A, mais on obtiendra une moyenne géométrique des titres plus élevée si le sujet reçoit deux doses avant de partir en voyage<sup>(23)</sup>.

## PRÉPARATIONS VACCINALES

### *Immunoglobulines sériques*

Dans le passé, le traitement prophylactique contre l'hépatite A consistait en une immunisation passive à l'aide de préparations d'immunoglobulines sériques (IGS). Ces dernières peuvent prévenir une hépatite A patente si elles sont administrées avant l'exposition et peuvent atténuer la maladie si elles sont prises au début de la période d'incubation. L'arrivée d'agents d'immunisation active a contribué à mettre pratiquement au rancart les IGS comme agents prophylactiques chez les voyageurs. Font exception les cas où l'utilisation de vaccins actifs contre l'hépatite A est contre-indiquée ou peut ne pas être efficace (voir **Voyageurs immunodéprimés** ci-dessous).

On croyait auparavant que l'administration simultanée d'IGS et d'un des vaccins actifs contre l'hépatite A était souhaitable si l'on prévoyait de partir en voyage dans les 2 semaines. L'on sait maintenant que la réponse sérologique induite par ces vaccins est assez rapide pour que l'administration d'IGS soit superflue<sup>(24)</sup>. En fait, l'administration simultanée d'IGS et de vaccins actifs contre l'hépatite A pourraient entraîner une réponse immunitaire plus faible que l'utilisation des seuls vaccins actifs<sup>(25)</sup>.

## Hepatitis A Vaccines

There are currently six inactivated hepatitis A vaccines licensed in Canada: Avaxim<sup>TM</sup> (Aventis Pasteur Limited), Epaxal Berna<sup>®</sup> (Swiss Serum and Vaccine Institute), Havrix<sup>TM</sup> 1440 and Havrix<sup>TM</sup> 720 (SmithKline Beecham Pharma), and Vaqta<sup>®</sup> for adults and Vaqta<sup>®</sup> Pediatric/Adolescent (Merck Frosst Canada & Co.). There are also two combined hepatitis A and B vaccines, Twinrix<sup>TM</sup> for adults and Twinrix<sup>TM</sup> Junior for children (SmithKline Beecham Pharma). All are made from cell-culture-adapted virus, inactivated with formalin and adsorbed to an aluminum hydroxide adjuvant<sup>(11,18-20)</sup>. There is no international standardized reference for the antigen content of the various vaccines and so this is expressed differently for each product.

Avaxim<sup>TM</sup> contains 320 antigen U/mL and contains 2-phenoxyethanol-formaldehyde as a preservative. It is given as two doses of 0.5 mL IM 6 months or more apart<sup>(18)</sup> and is licensed for those  $\geq 12$  years of age.

Epaxal Berna<sup>®</sup> contains 500 RIA units of hepatitis A antigen per one 0.5 mL IM dose and contains thimerosal as a preservative. It is approved for those  $\geq 1$  year of age. A booster dose is recommended after 1 year<sup>(26)</sup>.

Havrix<sup>TM</sup> 1440 contains 1440 ELISA U/mL of inactivated hepatitis A antigen. It is licensed for use in those  $\geq 18$  years of age and is given as two doses IM, the second 6 to 12 months after the first. Havrix<sup>TM</sup> 720 contains 720 ELISA U/mL of antigen and is for those 1 to 17 years of age, with the same dosage schedule as Havrix<sup>TM</sup> 1440. Both formulations contain trace amounts of 2-phenoxyethanol as a preservative<sup>(20)</sup>.

Vaqta<sup>®</sup> contains 50 U/mL of inactivated hepatitis A antigen while the pediatric formulation contains 25 U/0.5 mL. This adult formulation is for those  $\geq 18$  years of age and is given as two doses of 1 mL IM, 6 months apart. The pediatric formulation, Vaqta<sup>®</sup> Pediatric/Adolescent, is for those 2 to 17 years of age and is given as two doses of 0.5 mL IM, 6 to 18 months apart. Neither formulation contains preservative but may contain residual formaldehyde<sup>(19)</sup>.

Twinrix<sup>TM</sup> contains 720 ELISA U/mL of inactivated hepatitis A vaccine and 20  $\mu$ g of purified hepatitis B antigen (HBsAg) (genetically engineered) in 1 mL. It is recommended for those  $\geq 18$  years of age. The pediatric formulation, Twinrix<sup>TM</sup> Junior, for those from 1 to 18 years of age, contains 360 ELISA U/mL of inactivated hepatitis A vaccine and 10  $\mu$ g of purified HBsAg in 0.5 mL. Both formulations contain trace amounts of 2-phenoxyethanol and neomycin. Both are given as three doses IM at 0, 1, and 6 months<sup>(27)</sup>.

Antibody concentrations achieved after immunization with the above hepatitis A vaccines are 10 to 100 times lower than antibody levels following natural infections and could, therefore, be undetectable using the usual diagnostic assays<sup>(15)</sup>. Protective levels of antibody ( $> 10$  IU/mL) are achieved in 98% of recipients 4 weeks after immunization<sup>(28)</sup>. Two weeks after the first dose of these vaccines, over 70% had protective levels of antibody<sup>(21,24)</sup>. Given the incubation period of hepatitis A, this indicates that vaccination immediately before travel will afford adequate protection<sup>(29)</sup>.

## Vaccins contre l'hépatite A

Actuellement, six vaccins inactivés contre l'hépatite A sont homologués au Canada : Avaxim<sup>MC</sup> (Aventis Pasteur Limitée), Epaxal Berna<sup>®</sup> (Swiss Serum and Vaccine Institute), Havrix<sup>MC</sup> 1440 et Havrix<sup>MC</sup> 720 (SmithKline Beecham Pharma) et Vaqta<sup>®</sup> pour les adultes et Vaqta<sup>®</sup> pour les enfants et les adolescents (Merck Frosst Canada & Co.). Il existe également deux vaccins combinés contre l'hépatite A et B, Twinrix<sup>MC</sup> pour les adultes et Twinrix<sup>MC</sup> Junior pour les enfants (SmithKline Beecham Pharma). Tous sont fabriqués à partir de virus issus d'une culture cellulaire, inactivés par le formaldéhyde et adsorbés sur de l'hydroxyde d'aluminium<sup>(11,18-20)</sup>. Il n'y a pas de norme internationale pour la teneur en antigène des divers vaccins, de sorte que la composition de chaque produit diffère.

Avaxim<sup>MC</sup> contient 320 U/mL d'antigène de même que du 2-phénoxyéthanol-formaldéhyde comme agent de conservation. Deux doses de 0,5 mL IM sont administrés à un intervalle d'au moins 6 mois<sup>(18)</sup> et son usage n'est autorisé que pour les personnes de  $\geq 12$  ans.

Epaxal Berna<sup>®</sup> renferme 500 unités RIA d'antigène du virus de l'hépatite A par dose de 0,5 mL IM ainsi que du thimérosal comme agent de conservation. Son usage est autorisé dès l'âge  $\geq 1$  an. Une dose de rappel est recommandée après 1 an<sup>(26)</sup>.

Havrix<sup>MC</sup> 1440 contient 1 440 ELISA U/mL d'antigène inactivé du virus de l'hépatite A. Son usage est autorisé chez les personnes de  $\geq 18$  ans et deux doses sont administrées IM, la seconde 6 à 12 mois après la première. Havrix<sup>MC</sup> 720 renferme 720 ELISA U/mL d'antigène et est indiqué pour les personnes de 1 à 17 ans, le même schéma posologique que celui de Havrix<sup>MC</sup> 1440 étant utilisé. Les deux préparations contiennent des traces de 2-phénoxyéthanol employé comme agent de conservation<sup>(20)</sup>.

Vaqta<sup>®</sup> contient 50 U/mL d'antigène inactivé du virus de l'hépatite A alors que la formulation pour enfants renferme 25 U/0,5 mL. La préparation pour adultes est destinée aux sujets de  $\geq 18$  ans; deux doses de 1 mL IM sont administrées à 6 mois d'intervalles. La formulation de Vaqta<sup>®</sup> pour enfants et adolescents est destinée aux sujets de 2 à 17 ans, deux doses de 0,5 mL IM étant administrées à un intervalle de 6 à 18 mois. Aucune des deux préparations ne contient d'agents de conservation mais elles peuvent renfermer des résidus de formaldéhyde<sup>(19)</sup>.

Twinrix<sup>MC</sup> contient 720 ELISA U/mL de vaccin inactivé contre l'hépatite A et 20  $\mu$ g d'antigène purifié du virus de l'hépatite B (HBsAg) (issu du génie génétique) dans 1 mL. Il est recommandé pour les adultes de  $\geq 18$  ans. La préparation Twinrix<sup>MC</sup> Junior, destinée aux enfants de 1 à 18 ans, contient 360 ELISA U/mL de vaccin inactivé contre l'hépatite A et 10  $\mu$ g d'HBsAg purifié dans 0,5 mL. Les deux préparations renferment des traces de 2-phénoxyéthanol et de néomycine. Les deux sont administrées en trois doses IM, à l'âge de 0, 1 et 6 mois<sup>(27)</sup>.

Les titres d'anticorps obtenus après l'administration de ces vaccins contre l'hépatite A sont 10 à 100 fois plus faibles que les taux d'anticorps après une infection naturelle et pourraient donc ne pas être détectés aux épreuves diagnostiques habituelles<sup>(15)</sup>. Des titres d'anticorps suffisants pour assurer une protection ( $> 10$  UI/mL) sont observés chez 98 % des vaccinés 4 semaines après l'immunisation<sup>(28)</sup>. Deux semaines après la première dose de ces vaccins, plus de 70 % des sujets bénéficiaient d'une protection<sup>(21,24)</sup>. Compte tenu de la durée de la période d'incubation de l'hépatite A, l'administration d'un vaccin tout de suite avant le départ en voyage confèrera une protection adéquate<sup>(29)</sup>.

If the second dose is delayed past the recommended interval it can be given at any time without repeat of the first<sup>(11,30)</sup>. Several studies have shown that a different hepatitis A vaccine can be used for the second dose no matter which was used for the first<sup>(15,31)</sup>. After the second dose of vaccine protective levels of antibody persist for at least 10 years<sup>(32-34)</sup> while other studies indicate that protection will last  $\geq 20$  years<sup>(8,30,35-37)</sup>. Data are still required for confirmation of lifelong protection.

The booster dose in adults should be the full initial dose, but it has been shown that the pediatric dose of Vaqta<sup>®</sup> (25 U) was as effective as the full dose of Vaqta<sup>®</sup> for adults<sup>(15)</sup>. Other studies show that boosting with the full adult dose of Havrix<sup>™</sup> 1440 will initially give somewhat higher geometric mean titres of antibody, but protective and long-lasting antibody levels are achieved with either full or half dose<sup>(23)</sup>. Given the similar immunogenicity of all four vaccines, these studies would indicate that they can be assumed to be interchangeable<sup>(8,15)</sup>.

Routine serologic testing after vaccination against hepatitis A is unnecessary due to the very high response rate.

### *Concurrent use*

Concurrent administration of the hepatitis A vaccines with inactivated typhoid vaccine (both oral and parenteral) and/or yellow fever vaccine is safe and immunogenic<sup>(38)</sup>. There are also some data to indicate that simultaneous administration of hepatitis A vaccine with diphtheria, poliovirus (oral and inactivated), tetanus, cholera, Japanese encephalitis, or rabies vaccines does not decrease the immune response to either vaccine or increase the frequency of reported adverse events<sup>(39-41)</sup>.

### *Side effects*

Side effects of the above vaccines are mild and transient. Local reactions such as soreness and redness at the injection site happen in about 56% of recipients. Headache and malaise have also been reported<sup>(18-20)</sup>.

### *Pregnancy*

Hepatitis A vaccines, like other inactivated viral vaccines, are almost certainly safe in pregnancy and lactation<sup>(11,42)</sup>. There should, however, be clear indication for giving the vaccine before it is administered during pregnancy because the safety in pregnancy has not been clearly established.

### *Contraindications*

The vaccines should not be given to anyone with known hypersensitivity to any component of the vaccines or to anyone suffering from severe febrile illness<sup>(18-20)</sup>.

### *Immunocompromised travellers*

The vaccines are safe in HIV-positive individuals and do not accelerate the onset of AIDS<sup>(43)</sup>, but the immune response should be checked after immunization since additional booster doses may be necessary<sup>(44)</sup>. However, it must be remembered that commercially available assay methods may not be sensitive enough to detect the lower protective levels of antibody that the vaccines induce.

Si la deuxième dose est administrée passé l'intervalle recommandé, elle peut être donnée à n'importe quel moment sans qu'on ait à répéter la première dose<sup>(11,30)</sup>. Plusieurs études ont montré qu'on peut utiliser un vaccin différent contre l'hépatite A pour la deuxième dose, peu importe le vaccin employé la première fois<sup>(15,31)</sup>. La seconde dose assure une protection qui peut persister au moins 10 ans<sup>(32-34)</sup>; selon d'autres études, cependant, la protection durera  $\geq 20$  ans<sup>(8,30,35-37)</sup>. D'autres études s'imposent pour confirmer si la protection persiste toute la vie.

La dose de rappel chez les adultes devrait correspondre à la dose initiale complète, mais il a été démontré que la dose pour enfants du vaccin Vaqta<sup>®</sup> (25 U) était aussi efficace que la dose complète de Vaqta<sup>®</sup> pour adultes<sup>(15)</sup>. D'autres études révèlent que l'administration en rappel de la dose complète pour adultes de Havrix<sup>™</sup> 1440 permettra au départ d'obtenir une moyenne géométrique des titres d'anticorps plus élevée, mais que les deux vaccins assureront une protection durable<sup>(23)</sup>. Comme l'immunogénicité de ces quatre vaccins semble similaire, on pourrait présumer, à la lumière de ces études, qu'ils sont interchangeables<sup>(8,15)</sup>.

Il n'est pas nécessaire d'effectuer un contrôle sérologique post-vaccinal systématique à cause du taux très élevé de réponse.

### *Administration concomitante*

L'administration concomitante de vaccins contre l'hépatite A et du vaccin antityphoïdique inactivé (oral et parentéral) et/ou du vaccin contre la fièvre jaune est sûre et suscite une réponse immunitaire<sup>(38)</sup>. Certaines données montrent également que l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite A et des vaccins contre la diphtérie, la poliomyélite (vaccin oral et inactivé), le tétanos, le choléra, l'encéphalite japonaise ou la rage ne réduit pas la réponse immunitaire à l'un ou l'autre des vaccins ni n'accroît la fréquence de survenue d'événements indésirables<sup>(39-41)</sup>.

### *Effets secondaires*

Les effets secondaires associés aux vaccins susmentionnés sont bénins et transitoires. Des réactions locales, comme une sensibilité et une rougeur au point d'injection, sont observables dans environ 56 % des cas. Une céphalée et un malaise ont également été signalés<sup>(18-20)</sup>.

### *Grossesse*

Les vaccins contre l'hépatite A, à l'instar d'autres vaccins viraux inactivés, sont fort probablement sans danger durant la grossesse et la lactation<sup>(11,42)</sup>. Leur usage devrait cependant être clairement indiqué avant la vaccination d'une femme enceinte vu que leur innocuité durant la grossesse n'a pas été établie hors de tout doute.

### *Contre-indications*

Ces vaccins ne doivent pas être administrés aux personnes hypersensibles à l'un de leurs constituants ni aux personnes atteintes d'une maladie fébrile sévère<sup>(18-20)</sup>.

### *Voyageurs immunodéprimés*

Les vaccins ne présentent pas de danger pour les sujets séropositifs à l'égard du VIH et ne précipitent pas la survenue du sida<sup>(43)</sup>, mais il faut vérifier la réponse immunitaire après la vaccination car il peut être nécessaire d'offrir des doses de rappel additionnelles<sup>(44)</sup>. Il convient toutefois de rappeler que les méthodes de dosage commerciales peuvent ne pas être suffisamment sensibles pour détecter des niveaux protecteurs plus faibles

More sensitive assay methods should be used, if possible<sup>(45)</sup>. Administering ISG immediately before travel will ensure adequate protective levels of antibody for short-term (up to 6 months) travel and could be considered in this group of travellers, with or without giving hepatitis vaccine.

#### Vaccine storage

The vaccines should be stored between 2° C and 8° C, but studies show that the stability of Havrix<sup>TM</sup> 720 after 3 weeks at 37° C was not affected<sup>(20)</sup>. Similar studies of Vaqta<sup>®</sup> showed that it was equally as effective after being kept at 37° C for > 12 months as when it was stored at the recommended temperature<sup>(46)</sup>.

### RECOMMENDATIONS

Table 1 presents evidence-based medicine categories for the strength and quality of the evidence for the recommendations that follow (Table 2).

<b>Table 1 Strength and quality of evidence summary sheet*</b>	
<b>Categories for the strength of each recommendation</b>	
CATEGORY	DEFINITION
A	Good evidence to support a recommendation for use.
B	Moderate evidence to support a recommendation for use.
C	Poor evidence to support a recommendation for or against use.
D	Moderate evidence to support a recommendation against use.
E	Good evidence to support a recommendation against use.
<b>Categories for the quality of evidence on which recommendations are made</b>	
GRADE	DEFINITION
I	Evidence from at least one properly randomized, controlled trial.
II	Evidence from at least one well designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies, preferably from more than one centre, from multiple time series, or from dramatic results in uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions or respected authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.
* From: Macpherson DW. <i>Evidence-based medicine</i> . CDR 1994;20:145-47.	

d'anticorps induits par les vaccins. Des méthodes de dosage plus sensibles devraient être employées dans la mesure du possible<sup>(45)</sup>. L'administration d'IGS juste avant le départ en voyage confèrera une protection adéquate pendant une courte période (jusqu'à 6 mois); c'est une solution qui pourrait être envisagée dans le cas des voyageurs immunodéprimés, jumelée ou non à une vaccination.

#### Conservation du vaccin

Les vaccins devraient être conservés à une température variant entre 2 °C et 8 °C, mais des études montrent que la stabilité de Havrix<sup>MC</sup> 720 après 3 semaines à 37 °C n'était pas réduite<sup>(20)</sup>. Des études similaires de Vaqta<sup>®</sup> ont révélé que le vaccin conservé à 37 °C pendant > 12 mois était aussi efficace que celui conservé à la température recommandée<sup>(46)</sup>.

### RECOMMANDATIONS

Le tableau 1 présente les catégories empruntées à la médecine fondée sur les preuves pour la fermeté et la qualité des preuves à l'appui des recommandations qui suivent (tableau 2).

<b>Tableau 1 Fermeté et qualité des preuves – tableau récapitulatif*</b>	
<b>Catégories relatives à la fermeté de chaque recommandation</b>	
CATÉGORIE	DÉFINITION
A	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation.
B	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation.
C	Preuves insuffisantes pour recommander l'utilisation.
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation.
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation.
<b>Catégories relatives à la qualité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations</b>	
CLASSE	DÉFINITION
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
II	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou résultats spectaculaires d'expériences non comparatives.
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.
* De : Macpherson, DW. <i>Une approche de la médecine fondée sur les preuves</i> . RMT 1994;20:145-47.	



Recommendation	Evidence-based medicine rating
Inactivated hepatitis A vaccines are safe, have few side effects and are effective in providing long-lasting protection.	A I
The six inactivated hepatitis A vaccines available in Canada are equally effective and are interchangeable.	A II
Non-immune adult travellers to developing countries should receive an inactivated hepatitis A vaccine.	A I
Non-immune travellers, $\geq 5$ years of age, to developing countries should receive an inactivated hepatitis A vaccine.	A I
Non-immune travellers, aged 1 to 4 years, to developing countries should receive an inactivated hepatitis A vaccine.	A III
Those who grew up in developing countries or Canadian-born adults born before 1945 are very likely to be immune to hepatitis A and pre-inoculation testing could be cost-effective.	A I
ISG should be used to prevent hepatitis A only in those for whom active hepatitis A vaccines are contraindicated or in immunocompromised individuals who may not respond adequately to the active vaccines.	A III
Inactivated hepatitis A vaccines are theoretically safe in pregnancy and lactation.	B III

## UPDATE

This statement will be updated every 4 years or when new information becomes available.

## REFERENCES

- Deinstag JL, Isselbacher KJ. *Acute viral hepatitis*. In: Braunwald E, Fauci A, Isselbacher KJ, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. URL: <<http://www.harrisononline.com/server-java/Arknoide/harrisons1096-7133/Chapters/ch-295?Page=1>>. Date of Access: December 2000.
- Koff RS. *Hepatitis A*. *Lancet* 1998;351:1643-49.
- Hadler SC. *Global impact of hepatitis A virus infection; changing patterns*. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore MD: Williams & Wilkins, 1991;4-20.
- CDC. *Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee*. *MMWR* 1990;39:14-16.
- Van Damme P, Kane M. *Report on the hepatitis A meeting in Marlow*. In: *Viral hepatitis: action on hepatitis A as a community health risk*. London: Medical Imprint, 1994.
- Noble RC, Kane M, Reeves SA et al. *Post-transfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit*. *JAMA* 1984;252:2711-15.

Recommandation	Cote fondée sur les preuves
Les vaccins inactivés contre l'hépatite A sont sûrs, ont peu d'effets secondaires et confèrent une protection durable.	A I
Les six vaccins inactivés contre l'hépatite A offerts au Canada ont la même efficacité et sont interchangeables.	A II
Les voyageurs adultes non immuns qui se rendent dans des pays en développement devraient recevoir un vaccin inactivé contre l'hépatite A.	A I
Les voyageurs non immuns de $\geq 5$ ans qui se rendent dans des pays en développement devraient recevoir un vaccin inactivé contre l'hépatite A.	A I
Les voyageurs non immuns âgés de 1 à 4 ans qui se rendent dans des pays en développement devraient recevoir un vaccin inactivé contre l'hépatite A.	A III
Les personnes qui ont grandi dans un pays en développement ou les adultes nés au Canada avant 1945 sont fort probablement immunisés contre l'hépatite A et il pourrait être rentable d'effectuer un contrôle pré-vaccinal.	A I
On recourra aux IGS pour prévenir l'hépatite A uniquement dans le cas où les vaccins actifs contre l'hépatite A sont contre-indiqués ou chez les personnes immunodéprimées qui peuvent ne pas répondre de façon satisfaisante aux vaccins actifs.	A III
Les vaccins inactivés contre l'hépatite A sont en théorie sans danger durant la grossesse et la lactation.	B III

## MISE À JOUR

Cette déclaration sera mise à jour tous les 4 ans ou lorsqu'on disposera de nouvelles données.

## RÉFÉRENCES

- Deinstag JL, Isselbacher KJ. *Acute viral hepatitis*. Dans : Braunwald E, Fauci A, Isselbacher KJ, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. URL: <<http://www.harrisononline.com/server-java/Arknoide/harrisons1096-7133/Chapters/ch-295?Page=1>>. Date d'accès : Décembre 2000.
- Koff RS. *Hepatitis A*. *Lancet* 1998;351:1643-49.
- Hadler SC. *Global impact of hepatitis A virus infection; changing patterns*. Dans : Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore MD: Williams & Wilkins, 1991;4-20.
- CDC. *Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee*. *MMWR* 1990;39:14-16.
- Van Damme P, Kane M. *Report on the hepatitis A meeting in Marlow*. Dans : *Viral hepatitis: action on hepatitis A as a community health risk*. London: Medical Imprint, 1994.
- Noble RC, Kane M, Reeves SA et coll. *Post-transfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit*. *JAMA* 1984;252:2711-15.

7. Sobsey MD, Schilelds PA, Hauchman FS et al. *Survival and persistence of hepatitis A in environmental samples*. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York NY: Alan R Liss, 1988;121-26.
  8. LCDC. *WHO position paper on hepatitis A vaccines*. CCDR 2000;26:33-38.
  9. Steffen R, Gyurech D. *Advances in hepatitis A prevention in travellers*. J Med Virol 1994;44:460-62.
  10. Steffen R. *Travel medicine-prevention based on epidemiological data*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:156-62.
  11. National Advisory Committee on Immunization. *Hepatitis A vaccine*. In: *Canadian immunization guide*. 5th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada 1998;83-89. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. H49-8/1998E.)
  12. CDC. *Hepatitis surveillance. Report #55*. Atlanta GA: U.S. Department of Health and Human Services, 1994;26.
  13. CDC. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization*. MMWR 1996;45(RR-15):1-30.
  14. Glickson M, Galun E, Oren R et al. *Relapsing hepatitis A: review of 14 cases and literature survey*. Medicine 1992;71:14-23.
  15. CDC. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization*. MMWR 1999;48(RR-12):1-37.
  16. Grabenstein J. *Hepatitis A vaccine*. Immunofacts 1998:1206.
  17. LCDC. *Seroprevalence of hepatitis A antibodies in travellers at the Edmonton travellers' health clinic – Alberta*. CCDR 1995;21:65-71.
  18. Aventis Pasteur Limited. *Avaxim<sup>TM</sup> product monograph*. Toronto, Ont.: Aventis Pasteur Limited, 2000.
  19. Merck Frosst & Co., Inc. *Vaqta<sup>®</sup> product monograph*. West Point PA: Merck Frosst & Co., Inc., 1998.
  20. SmithKline Beecham Pharma. *Havrix<sup>TM</sup> 720 and Havrix<sup>TM</sup> 1440 product monograph*. Oakville, Ont.: SmithKline Beecham Pharma, 1995.
  21. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ et al. *Hepatitis A in day-care centers: a community wide assessment*. N Engl J Med 1980;302:1222-27.
  22. CDC. *Health information for international travel, 1999-2000*. Atlanta GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2000.
  23. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Safary A et al. *Single-dose hepatitis A vaccination: comparison of different dose levels in adolescents*. Vaccine 1996;14:1092-94.
  24. Werzberger A, Mensch B, Kuter B et al. *A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children*. N Engl J Med 1992;327:453-57.
  25. Bader TF. *Hepatitis A vaccine*. Am J Gastroenterol 1996;91:1670-71.
  26. Swiss Serum and Vaccine Institute. *Epaxal Berna<sup>®</sup> product monograph*. Berne, Switzerland: Swiss Serum and Vaccine Institute, 1997.
  27. SmithKline Beecham Pharma. *Twinrix<sup>TM</sup> for adults and Twinrix<sup>TM</sup> Junior product monograph*. Oakville, Ont.: SmithKline Beecham Pharma, 1999.
  28. Lee SD, Chan CY, Yu MI et al. *Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters*. Am J Gastroenterology 1996;91:1360-62.
7. Sobsey MD, Schilelds PA, Hauchman FS et coll. *Survival and persistence of hepatitis A in environmental samples*. Dans : Zuckerman AJ, éd. *Viral hepatitis and liver disease*. New York NY: Alan R Liss, 1988;121-26.
  8. LLCM. *Vaccins anti-hépatite A - Note d'information de l'OMS*. RMTC 2000;26:33-38.
  9. Steffen R, Gyurech D. *Advances in hepatitis A prevention in travellers*. J Med Virol 1994;44:460-62.
  10. Steffen R. *Travel medicine-prevention based on epidemiological data*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:156-62.
  11. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre l'hépatite A*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*. 5<sup>e</sup> éd. Ottawa (Ont.) : Santé Canada 1998;83-89. (Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Cat. H49-8/1998F.)
  12. CDC. *Hepatitis surveillance. Report #55*. Atlanta GA: U.S. Department of Health and Human Services, 1994;26.
  13. CDC. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization*. MMWR 1996;45(RR-15):1-30.
  14. Glickson M, Galun E, Oren R et coll. *Relapsing hepatitis A: review of 14 cases and literature survey*. Medicine 1992;71:14-23.
  15. CDC. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization*. MMWR 1999;48(RR-12):1-37.
  16. Grabenstein J. *Hepatitis A vaccine*. Immunofacts 1998:1206.
  17. LLCM. *Séroprévalence des anticorps de l'hépatite A chez des patients de la clinique de santé des voyageurs d'Edmonton – Alberta*. RMTC 1995;21:65-71.
  18. Pasteur Pasteur Limited. *Avaxim<sup>TM</sup> product monograph*. Toronto (Ont.) : Aventis Pasteur Limited, 2000.
  19. Merck Frosst & Co., Inc. *Vaqta<sup>®</sup> product monograph*. West Point PA: Merck Frosst & Co., Inc., 1998.
  20. SmithKline Beecham Pharma. *Havrix<sup>TM</sup> 720 and Havrix<sup>TM</sup> 1440 product monograph*. Oakville (Ont.) : SmithKline Beecham Pharma, 1995.
  21. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ et coll. *Hepatitis A in day-care centers: a community wide assessment*. N Engl J Med 1980;302:1222-27.
  22. CDC. *Health information for international travel, 1999-2000*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2000.
  23. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Safary A et coll. *Single-dose hepatitis A vaccination: comparison of different dose levels in adolescents*. Vaccine 1996;14:1092-94.
  24. Werzberger A, Mensch B, Kuter B et coll. *A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children*. N Engl J Med 1992;327:453-57.
  25. Bader TF. *Hepatitis A vaccine*. Am J Gastroenterol 1996;91:1670-71.
  26. Swiss Serum and Vaccine Institute. *Epaxal Berna<sup>®</sup> product monograph*. Berne, Switzerland: Swiss Serum and Vaccine Institute, 1997.
  27. SmithKline Beecham Pharma. *Twinrix<sup>TM</sup> for adults and Twinrix<sup>TM</sup> Junior product monograph*. Oakville (Ont.) : SmithKline Beecham Pharma, 1999.
  28. Lee SD, Chan CY, Yu MI et coll. *Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters*. Am J Gastroenterology 1996;91:1360-62.

29. 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.
  30. Wiens BL, Bohidar NR, Pigeon JG et al. *Duration of protection from clinical hepatitis A disease after vaccination with VAQTA.* J Med Virology 1996;49:235-41.
  31. Zuckerman JN, Kirkpatrick CT, Huang M et al. *Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim as compared with Havrix as a booster following primary immunization with Havrix.* J Travel Med 1998;5:18-22.
  32. Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F et al. *Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence.* Vaccine 1997;15:612-15.
  33. Totos G, Gizaris V, Papaevangelou G et al. *Hepatitis A vaccine: persistence of antibodies 5 years after the first vaccination.* Vaccine 1997;15:1252-53.
  34. Fan PC, Chang MH, Lee PI et al. *Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children: results after 5 years.* Vaccine 1998;16:232-35.
  35. Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S. *A high potency inactivated hepatitis A vaccine: long term follow-up.* In: Abstracts of the 6th Conference of the International Society of Travel Medicine, 6-10 June 1999. Stone Mountain, GA: International Society of Travel Medicine, 1999. Abstract A02.
  36. Van Damme P, Thoelen S, Cramm M et al. *Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence.* J Med Virol 1994;44:446-51.
  37. Wiedermann G, Kindi M, Ambrosch F. *Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0-6 schedule).* Acta Tropica 1998;69:121-25.
  38. 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 vaccine or a typhoid fever plus yellow fever vaccine.* Advances in Therapy 1997;14:160-67.
  39. Kruppenbacher J, Bienzle U, Bock HL et al. *Co-administration of an inactivated hepatitis A vaccine with other travellers' vaccines: interference with the immune response.* In: Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:256. Abstract H115.
  40. Jong EC, Valley J, Altman J et al. *Seroconversion rates when hepatitis A vaccine (VAQTA®) is administered together with travelers' vaccines, typhoid fever vaccine and yellow fever vaccine.* In: Programs and abstracts of the 47th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Am J Trop Med Hygiene 1998;59(suppl 3). Abstract 79.
  41. Gil A, González A, Dal-Re R et al. *Interference assessment of yellow fever vaccine with the immune response to a single-dose inactivated hepatitis A vaccine (1440 EL.U.). A controlled study in adults.* Vaccine 1996;14:1028-30.
  42. Duff B, Duff P. *Hepatitis A vaccine: ready for prime time.* Obstetrics & Gynecology 1998;91:468-71.
  43. Bodsworth NJ, Neilsen GA, Donovan B. *The effect of immunization with inactivated hepatitis A vaccine on the clinical course of HIV-1 infection: 1 year follow-up.* AIDS 1997;11:747-49.
  44. Tilzey AJ, Palmer SJ, Harrington C et al. *Hepatitis A vaccine responses in HIV-positive persons with haemophilia.* Vaccine 1996;14:1039-41.
29. 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.
  30. Wiens BL, Bohidar NR, Pigeon JG et coll. *Duration of protection from clinical hepatitis A disease after vaccination with VAQTA.* J Med Virology 1996;49:235-41.
  31. Zuckerman JN, Kirkpatrick CT, Huang M et coll. *Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim as compared with Havrix as a booster following primary immunization with Havrix.* J Travel Med 1998;5:18-22.
  32. Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F et coll. *Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence.* Vaccine 1997;15:612-15.
  33. Totos G, Gizaris V, Papaevangelou G et coll. *Hepatitis A vaccine: persistence of antibodies 5 years after the first vaccination.* Vaccine 1997;15:1252-53.
  34. Fan PC, Chang MH, Lee PI et coll. *Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children: results after 5 years.* Vaccine 1998;16:232-35.
  35. Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S. *A high potency inactivated hepatitis A vaccine: long term follow-up.* Dans : Abstracts of the 6th Conference of the International Society of Travel Medicine, 6-10 June 1999. Stone Mountain, GA: International Society of Travel Medicine, 1999. Abstract A02.
  36. Van Damme P, Thoelen S, Cramm M et coll. *Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence.* J Med Virol 1994;44:446-51.
  37. Wiedermann G, Kindi M, Ambrosch F. *Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0-6 schedule).* Acta Tropica 1998;69:121-25.
  38. 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 vaccine or a typhoid fever plus yellow fever vaccine.* Advances in Therapy 1997;14:160-67.
  39. Kruppenbacher J, Bienzle U, Bock HL et coll. *Co-administration of an inactivated hepatitis A vaccine with other travellers' vaccines: interference with the immune response.* Dans : Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:256. Abstract H115.
  40. Jong EC, Valley J, Altman J et coll. *Seroconversion rates when hepatitis A vaccine (VAQTA®) is administered together with travelers' vaccines, typhoid fever vaccine and yellow fever vaccine.* Dans : Programs and abstracts of the 47th Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Am J Trop Med Hygiene 1998;59(suppl 3). Abstract 79.
  41. Gil A, González A, Dal-Re R et coll. *Interference assessment of yellow fever vaccine with the immune response to a single-dose inactivated hepatitis A vaccine (1440 EL.U.). A controlled study in adults.* Vaccine 1996;14:1028-30.
  42. Duff B, Duff P. *Hepatitis A vaccine: ready for prime time.* Obstetrics & Gynecology 1998;91:468-71.
  43. Bodsworth NJ, Neilsen GA, Donovan B. *The effect of immunization with inactivated hepatitis A vaccine on the clinical course of HIV-1 infection: 1 year follow-up.* AIDS 1997;11:747-49.
  44. Tilzey AJ, Palmer SJ, Harrington C et coll. *Hepatitis A vaccine responses in HIV-positive persons with haemophilia.* Vaccine 1996;14:1039-41.

45. Lemon SM. *Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine*. J Hepatol 1993;18(suppl 2):S15-9.
46. Wiedermann G, Ambrosch F. *Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine after exposure at 37 degrees C for 1 week*. Vaccine 1994;12:401-02.

45. Lemon SM. *Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine*. J Hepatol 1993;18(suppl 2):S15-9.
46. Wiedermann G, Ambrosch F. *Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine after exposure at 37 degrees C for 1 week*. Vaccine 1994;12:401-02.

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

*Health Canada*

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

*Santé Canada*

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

Editor-in-Chief	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Assistant Editor	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Desktop Publishing	Francine Boucher	

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

To subscribe to this publication, please contact:

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

Annual subscription: \$93.00 (plus applicable taxes) in Canada; \$122 (U.S.) outside Canada.

© Minister of Health 2001 (On-line) ISSN 1481-8531  
Publications Mail Agreement No. 1437887

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

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

Rédactrice en chef :	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Rédactrice adjointe :	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Éditique :	Francine Boucher	

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

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :

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

Abonnement annuel : 93 \$ (et frais connexes) au Canada; 122 \$ US à l'étranger.

© Ministre de la Santé 2001 (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.