

CCDR  RMTTC

1 April 2006 • Volume 32 • ACS-3

le 1<sup>er</sup> avril 2006 • Volume 32 • DCC-3

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)**Committee to Advise on Tropical Medicine  
and Travel (CATMAT)\*†**STATEMENT ON TICK-BORNE ENCEPHALITIS****Preamble**

The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides the Public Health Agency of Canada (PHAC) with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to tropical infectious disease and health risks associated with international travel. PHAC 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 (Chair); Dr. C. Beallor; M. Bodie-Collins (Executive Secretary); Dr. K. Gamble; Ms. A. Henteleff; Dr. S. Houston; Dr. S. Kuhn; Dr. A. McCarthy; Dr. K.L. McClean; Dr. P.J. Plourde; Dr. J.R. Salzman.

**Liaison Representatives:** Dr. R.J. Birnbaum; Dr. C. Greenaway; Dr. C. Hui; Dr. R. Saginur; Dr. P. Teitelbaum; Dr. M. Woo.

**Ex-Officio Representatives:** Dr. E. Callary; Dr. N. Gibson; Dr. J. Given; Dr. F. Hindieh; Dr. J.P. Legault; Dr. P. McDonald; Dr. R. Paradis; Dr. C. Reed; Dr. M. Smith; Dr. M. Tepper

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

**Consultant:** Dr. S. Schofield

†This statement was prepared by Dr. E. Callary and Dr. B. Ward, and approved by CATMAT.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif de la médecine tropicale et de  
la médecine des voyages (CCMTMV)\*†**DÉCLARATION SUR L'ENCÉPHALITE À TIQUES****Préambule**

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne à l'Agence de santé publique du Canada (ASPC) 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. ASPC 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); D<sup>r</sup> C. Beallor; M. Bodie-Collins (secrétaire général); D<sup>r</sup> K. Gamble; M<sup>me</sup> A. Henteleff; D<sup>r</sup> S. Houston; D<sup>r</sup> S. Kuhn; D<sup>r</sup> A. McCarthy; D<sup>r</sup> K.L. McClean; D<sup>r</sup> P.J. Plourde; D<sup>r</sup> J.R. Salzman.

**Représentants de liaison :** D<sup>r</sup> R.J. Birnbaum; D<sup>r</sup> C. Greenaway; D<sup>r</sup> C. Hui; D<sup>r</sup> R. Saginur; D<sup>r</sup> P. Teitelbaum; D<sup>r</sup> M. Woo.

**Représentants d'office :** D<sup>r</sup> E. Callary; D<sup>r</sup> N. Gibson; D<sup>r</sup> J. Given; D<sup>r</sup> F. Hindieh; D<sup>r</sup> J.P. Legault; D<sup>r</sup> P. McDonald; D<sup>r</sup> R. Paradis; D<sup>r</sup> C. Reed; D<sup>r</sup> M. Smith; D<sup>r</sup> M. Tepper

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

**Consultant :** Dr S. Schofield

†Cette déclaration a été rédigée par la D<sup>r</sup> E. Callary et le D<sup>r</sup> B. Ward et a été approuvée par le CCMTMV.

## 1. Introduction

Tick-borne encephalitis (TBE) is a viral disease affecting the central nervous system. The etiologic agent, tick-borne encephalitis virus (TBEV), belongs to the family of *Flaviviridae* (genus *Flavivirus*). Like many flaviviruses, it is an arbovirus or arthropod-borne virus. In the tick-borne virus serocomplex, three genotypes of TBEV have been identified: the central European, Far Eastern, and Siberian subtypes<sup>(1)</sup>.

The virus exists in natural foci, where it circulates between vertebrate and arthropod hosts. The vertebrate hosts of the virus are mainly rodents, but other wild or domestic animals, such as fox, deer, dogs, or cows, may also be infected. The vector-competent hosts are ticks belonging to the family *Ixodidae* (hard ticks). Many species of hard tick are known to transmit the virus, but two species play a major role in TBEV transmission: *Ixodes ricinus* and *Ixodes persulcatus*<sup>(2)</sup>.

## 2. Epidemiology

*Ixodes ricinus* is widespread in central and western Europe, where it transmits the European TBEV subtype (Central European TBE). *Ixodes persulcatus* is widely distributed in Russia and the Far East, where it transmits the Siberian and Far Eastern TBEV subtypes (Russian Spring Summer Encephalitis)<sup>(1,2)</sup>. Overlapping subtypes exist in eastern European regions. Areas of risk are found through large sections of Europe from eastern France to southern Scandinavia to Croatia, and as far east as northern Japan<sup>(2,4)</sup>. The current epidemiology of TBE has recently been reviewed in detail<sup>(2)</sup>. The Web site of the International Scientific Working group on TBE can be consulted for reports and maps on TBE infections in specific European countries, including Russia (ISW-TBE Reports)<sup>(5)</sup>. Another source describing TBE epidemiology in European countries can be found in *Eurosurveillance*, a publication of the European Community<sup>(6)</sup>.

The ticks are distributed in natural foci (hot spots) that tend to be stable over time<sup>(7)</sup>. Natural foci are usually in areas of moderate temperature, high humidity, and altitudes of up to 1000 m<sup>(8,9)</sup>. According to some reports, ticks may be found as high as 1400 m<sup>(10,11)</sup>. Preferred sites are the edges of forests and areas with deciduous trees, low-growing dense bush, and low ground cover<sup>(8)</sup>. Domestic and wild habitats with sufficient moisture, ground foliage, and vegetation litter can provide shelter for both ticks and their animal hosts<sup>(9)</sup>. Tick activity starts in March/April and ends in October/November, usually peaking in the months of May/June and September/October in central Europe<sup>(2,8)</sup>.

Surveys of virus prevalence in ticks in natural foci show considerable variability by region and across time. Prevalence rates as low as 0.9% (Bavaria 1997-1998) and as high as 26.6% (Latvia 1995) have been reported in wild-caught ticks<sup>(7,12)</sup>. TBEV prevalence in ticks removed from patients can be higher: for example 31% to 41% from Latvian patients between 1998 and 2002<sup>(12)</sup>. The reason for the discrepancy in prevalence rates between ticks collected in the field and those collected from patients is not certain; however, it is known that TBEV titre in tick saliva increases during the feeding process (see Routes of Transmission).

The seroprevalence of TBE in human populations in endemic areas also varies widely. A survey of 1,896 unvaccinated forestry workers in the various counties of Baden-Württemberg (south-

## 1. Introduction

L'encéphalite à tiques (ET) est une maladie virale du système nerveux central. L'agent responsable, le virus de l'encéphalite à tiques (VET), appartient à la famille des *Flaviviridae* (genre des flavivirus). Comme bien d'autres flavivirus, le VET est un arbovirus ou un virus transmis par les arthropodes. Dans le sérocomplexe du virus transmis par les tiques, trois génotypes de VET ont été identifiés : les sous-types de l'Europe centrale, de l'Extrême-Orient et de la Sibérie<sup>(1)</sup>.

Le virus est présent dans des foyers naturels, où il circule entre les hôtes vertébrés et arthropodes. Les hôtes vertébrés du virus sont surtout des rongeurs, mais d'autres animaux sauvages ou domestiques, tels que les renards, les cerfs, les chiens ou les vaches, peuvent également être infectés. Les hôtes compétents comme vecteurs sont les tiques appartenant à la famille des *Ixodidae* (tiques dures). De nombreuses espèces de tiques dures transmettent le virus, mais deux espèces jouent un rôle prépondérant dans la transmission du VET : *Ixodes ricinus* et *Ixodes persulcatus*<sup>(2)</sup>.

## 2. Épidémiologie

*Ixodes ricinus* est répandu dans le centre et l'ouest de l'Europe, où il transmet le sous-type européen du VET (ET d'Europe centrale). *Ixodes persulcatus* est disséminé en Russie et en Extrême-Orient, où il transmet les sous-types de la Sibérie et de l'Extrême-Orient (encéphalite vernoestivale russe)<sup>(1,2)</sup>. Certains sous-types se chevauchent dans des régions d'Europe de l'Est. Les zones à risque s'étendent sur une bonne partie de l'Europe, depuis l'est de la France jusqu'au sud de la Scandinavie et la Croatie et à l'est jusqu'au nord du Japon<sup>(2,4)</sup>. L'épidémiologie actuelle de l'ET a été examinée en détail récemment<sup>(2)</sup>. Il est possible de consulter le site Web de l'International Scientific Working group on TBE pour obtenir des rapports et des cartes sur l'ET dans certains pays d'Europe, notamment la Russie (ISW-TBE Reports)<sup>(5)</sup>. Une publication de la Communauté européenne, *Eurosurveillance*<sup>(6)</sup>, constitue une autre source d'information sur l'épidémiologie de l'ET dans les pays d'Europe.

Les tiques sont disséminées dans des foyers naturels (points chauds) qui tendent à être stables avec le temps<sup>(7)</sup>. On retrouve habituellement des foyers naturels dans des zones où la température est modérée et l'humidité élevée et à des altitudes allant jusqu'à 1000 m<sup>(8,9)</sup>. Selon certains rapports, des tiques sont présentes à des altitudes pouvant atteindre 1400 m<sup>(10,11)</sup>. Les habitats privilégiés sont la lisière des forêts et les zones couvertes d'arbres à feuilles caduques, de broussailles denses et d'herbacées basses<sup>(8)</sup>. Les habitats domestiques et sauvages comportant suffisamment d'humidité, de feuillages au sol et de litière servent de refuge aux tiques comme à leurs hôtes<sup>(9)</sup>. L'activité des tiques, qui débute en mars-avril et se termine en octobre-novembre, culmine habituellement en mai-juin et en septembre-octobre en Europe centrale<sup>(2,8)</sup>.

Des enquêtes sur la prévalence du virus chez les tiques dans des foyers naturels font ressortir la variation considérable qui existe selon la région et avec le temps. Des taux de prévalence d'à peine 0,9 % (Bavière, 1997-1998) et pouvant atteindre 26,6 % (Lettonie, 1995) ont été signalés chez les tiques capturées dans la nature<sup>(7,12)</sup>. La prévalence du VET chez des tiques prélevées chez des patients peut être plus élevée, soit par exemple de 31 % à 41 % chez les patients lettoniens entre 1998 et 2002<sup>(12)</sup>. Cet écart dans les taux de prévalence entre les tiques capturées sur le terrain et celles découvertes chez les patients est difficile à expliquer; toutefois, on sait que le titre du VET dans la salive des tiques augmente durant les repas sanguins (voir Voies de transmission).

La séroprévalence de l'ET dans les populations humaines vivant dans des régions endémiques varie aussi considérablement. Une enquête portant sur 1 896 travailleurs forestiers non vaccinés dans les divers comtés du

west Germany) from 1997 to 1999 showed a mean seroprevalence of 7.3%<sup>(13)</sup>. In 2002, TBE seroprevalence rates in the general populations of Lithuania and Denmark (Island of Bornholm) were reported to be 3% and 1.4% respectively<sup>(14,15)</sup>. However, with increasing TBE immunization rates in the population, seroprevalence data become less reliable indicators of TBE infection rates.

Incidence rates, as well as the number of TBE cases, in several western and eastern European countries for the years 1976 to 2002 can be viewed on the Web site of the ISW-TBE<sup>(5)</sup>. The number of reported cases in a country depends on the prevalence of infected ticks, the outdoor activities of the population, and the diagnostic abilities and reporting system of the country. In Austria, a TBE mass vaccination program was introduced in 1981<sup>(16,17)</sup>. Until then, the average number of TBE cases per year was 500 (range 280 to 700)<sup>(16)</sup>. Since 1982, there has been a significant reduction, down to 62 TBE cases in 1998 and 41 cases in 1999<sup>(16,17)</sup>. Although Austria is the only European country to have a routine vaccination program, Hungary has also reported a significant decline in cases from 1996 ( $n = 224$ ) to 1999 ( $n = 51$ ). The decline in Hungary is not fully understood but may be due partially to vaccination and partially to declining economic conditions resulting in decreased diagnostic testing<sup>(2)</sup>. In many countries without routine vaccination programs, such as Germany and the Czech Republic, the number of cases per year has remained high or has increased over time<sup>(5)</sup>.

### 3. Routes of transmission

*Ixodes* ticks normally have a 3-year life cycle (range 2 to 6 years) as they grow through the following four stages: egg, larva, sexually immature nymph, and sexually mature adult<sup>(9)</sup>. Larvae and nymphs feed principally on rodents, and adult ticks tend to feed on larger animals. Ticks can become infected at any stage, including infection through transovarial transmission, and they remain infected for life<sup>(2)</sup>. Ticks at all stages are known to bite humans<sup>(9)</sup>.

Once a tick finds an appropriate host, the attachment and feeding process requires several days. The tick's saliva contains chemicals that counteract the hemostatic, inflammatory, and immune responses of the host. The bite is painless and is often not noticed<sup>(2,18)</sup>. The saliva also contains and transmits TBEV<sup>(2,18)</sup>. The virus titre in saliva can increase 10 to 100 fold from the first to the third day of the blood meal<sup>(2)</sup>. However, transmission typically occurs early in the feeding process<sup>(2,18)</sup>.

Another, less frequent, route of transmission is the ingestion of unpasteurized milk and milk products<sup>(2,19)</sup>.

The same ticks (*I. ricinus* and *I. persulcatus*) that transmit TBEV can also transmit *Borrelia burgdorferi*, the agent of Lyme borreliosis; *Anaplasma phagocytophilum*, the agent of human granulocytic ehrlichiosis; *Babesia*, the agent of babesiosis; and other, rarer, pathogens<sup>(2,9)</sup>. Simultaneous infection with multiple organisms is possible. The Web site of the European Union Coordinated Action on Lyme Borreliosis can be consulted for further information on Lyme disease in Europe<sup>(9)</sup>.

Baden-Württemberg (sud-ouest de l'Allemagne) entre 1997 et 1999 a révélé une séroprévalence moyenne de 7,3 %<sup>(13)</sup>. En 2002, les taux de séroprévalence d'ET dans les populations générales de la Lituanie et du Danemark (île de Bornholm) ont été établis à 3 % et 1,4 %, respectivement<sup>(14,15)</sup>. Par suite de l'augmentation des taux d'immunisation contre l'ET dans la population, les données sur la séroprévalence deviennent cependant des indicateurs moins fiables des taux d'infection par le VET.

Les taux d'incidence, de même que le nombre de cas d'ET, dans plusieurs pays d'Europe de l'Ouest et de l'Est pour les années 1976 à 2002 sont présentés sur le site Web de l'ISW-TBE<sup>(5)</sup>. Le nombre de cas signalés dans un pays dépend de la prévalence des tiques infectées, des activités de plein air de la population, de même que des capacités diagnostiques et du système de déclaration du pays. En Autriche, un programme de vaccination de masse contre l'ET a été lancé en 1981<sup>(16,17)</sup>. Jusqu'alors, le nombre moyen de cas d'ET par année était de 500 (intervalle de 280 à 700)<sup>(16)</sup>. Depuis 1982, on a observé une réduction importante du nombre de cas, qui est tombé à 62 en 1998 et à 41 en 1999<sup>(16,17)</sup>. Bien que l'Autriche soit le seul pays d'Europe à disposer d'un programme de vaccination systématique, la Hongrie a également fait état d'une baisse significative du nombre de cas entre 1996 ( $n = 224$ ) et 1999 ( $n = 51$ ). On ne comprend pas bien les raisons de la diminution en Hongrie, mais elle peut être due en partie à la vaccination et au déclin des conditions économiques qui s'est traduit par une réduction du nombre de tests diagnostiques<sup>(2)</sup>. Dans bien des pays qui ne disposent pas de programmes de vaccination systématique, tels que l'Allemagne et la République tchèque, le nombre de cas par année est demeuré élevé ou a progressé avec le temps<sup>(5)</sup>.

### 3. Voies de transmission

Les tiques du genre *Ixodes* ont normalement un cycle de vie de 3 ans (intervalle de 2 à 6 ans), passant par les quatre stades suivants : œuf, larve, nymphe sexuellement immature et adulte sexuellement mature<sup>(9)</sup>. Les larves et les nymphes se nourrissent principalement du sang d'animaux plus gros. Les tiques peuvent devenir infectées à n'importe quel stade, notamment par transmission transovarienne, et elles demeurent infectées toute la vie<sup>(2)</sup>. Elles piquent les humains à tous les stades<sup>(9)</sup>.

Une fois qu'une tique a trouvé un hôte approprié, il lui faut plusieurs jours pour se fixer et se nourrir. La salive de la tique contient des produits chimiques qui neutralisent les réactions hémostatiques, inflammatoires et immunitaires de l'hôte. La piqûre est indolore et passe souvent inaperçue<sup>(2,18)</sup>. Le VET présent dans la salive est transmis par cette dernière<sup>(2,18)</sup>. Le titre du virus dans la salive peut augmenter par un facteur de 10 à 100 entre le premier et le troisième jour du repas sanguin<sup>(2)</sup>. Le virus est cependant transmis le plus souvent au début du repas sur l'hôte<sup>(2,18)</sup>.

Une autre voie de transmission moins fréquente est l'ingestion de lait et de produits laitiers non pasteurisés<sup>(2,19)</sup>.

Les mêmes tiques (*I. ricinus* et *I. persulcatus*) qui transmettent le VET peuvent également transmettre d'autres agents : *Borrelia burgdorferi*, l'agent responsable de la borréliose de Lyme; *Anaplasma phagocytophilum*, l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire humaine; *Babesia*, l'agent de la babésiose; ainsi que d'autres pathogènes plus rares<sup>(2,9)</sup>. L'infection simultanée par plusieurs microorganismes est possible. On peut consulter le site Web de l'Action concertée européenne sur la borréliose de Lyme pour obtenir plus d'information sur la maladie de Lyme en Europe<sup>(9)</sup>.



#### 4. Clinical features of tick-borne encephalitis

##### *Central European variety*

Asymptomatic infection is common. According to different sources, 10% to 30% of infected persons develop symptoms<sup>(4,20)</sup>. The incubation period is usually 7 to 14 days but ranges from 4 to 28 days<sup>(20,21)</sup>. The illness is biphasic. The first phase, which usually resolves within 1 week and correlates with viremia, is frequently subclinical, or it presents as a nonspecific illness with fever, malaise, headaches, nausea, and vomiting<sup>(20,21)</sup>. Following a temporary remission of approximately 1 week, in 10% to 30% of individuals there is a second neurologic phase after the virus has spread to the central nervous system<sup>(20,22)</sup>. The second stage presents as aseptic meningitis (especially in children) or encephalitis, myelitis, radiculitis, or some combination<sup>(8)</sup>. Studies of patients with neurologic illness report that, overall, approximately 50% have meningitis, 40% meningoencephalitis, and 10% meningoencephalomyelitis<sup>(21,23,24)</sup>.

The diagnosis is usually based on the history of exposure to ticks within the previous 3 to 4 weeks, clinical symptoms, and specific IgM and IgG antibodies to TBE, as measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)<sup>(4,20,25)</sup>. Antiviral antibodies are usually detectable at the beginning of the second phase<sup>(20,25)</sup>. Other specific tests are nested reverse transcriptase polymerase chain reaction (nRT-PCR) to detect virus-specific nucleic acid, or Western blots, performed in specialized laboratories<sup>(20,25)</sup>.

There are no effective antiviral drugs for TBEV, therefore treatment consists of supportive care<sup>(20,22)</sup>. The reported case fatality rate is approximately 0.5% to 2%<sup>(20,22,23)</sup>. Long-term follow-up studies show that a significant proportion (36% to 94%) of cases have a postencephalitic syndrome for months to years after the acute illness, characterized by neuro-psychiatric symptoms such as asthenia, severe headaches, memory loss, lack of concentration, decreased stamina, depression, ataxia, incoordination, tremor, and/or hearing impairment<sup>(22,24)</sup>. Residual paresis has been reported in 0.3% to 10% of patients<sup>(21,22)</sup>. Residual neurologic sequelae are more likely to occur in the elderly and in those with severe disease<sup>(4,8)</sup>. Children have a generally better prognosis than adults<sup>(21)</sup>.

##### *Far Eastern variety*

The course of this disease is monophasic and more severe, with rapid neurologic involvement. The case fatality rate is 20%, and residual neurologic sequelae occur in up to 60% of survivors<sup>(8)</sup>.

#### 5. Methods of prevention

The probability of human infection in an area with a natural TBEV focus depends on the prevalence of infected ticks, human exposure to ticks, and the preventive measures taken.

Environmental and personal protective measures, such as wearing clothing with a smooth weave, taping pants or tucking them inside footwear, applying DEET (N,N-diethyl-3-methylbenzamide), and using permethrin-impregnated clothing, help to minimize the risk of tick bites<sup>(26-28)</sup>. Permethrin appears to be more effective than DEET, but the combination of DEET and permethrin gives almost 100% protection<sup>(26-28)</sup>. If a tick bite has occurred, proper removal of the tick, as outlined under Recommendations, may decrease the risk of viral transmission<sup>(29)</sup>.

#### 4. Caractéristiques cliniques de l'encéphalite à tiques

##### *Variété de l'Europe centrale*

L'infection est souvent asymptomatique. Selon différentes sources, de 10 % à 30 % des personnes infectées présentent des symptômes<sup>(4,20)</sup>. La durée de la période d'incubation est habituellement de 7 à 14 jours mais varie de 4 à 28 jours<sup>(20,21)</sup>. La maladie évolue en deux phases. La première phase, qui cesse habituellement après 1 semaine et qui s'accompagne d'une virémie, est fréquemment infraclinique ou se présente sous la forme d'une maladie non spécifique accompagnée de fièvre, de malaises, de maux de tête, de nausées et de vomissements<sup>(20,21)</sup>. Après une rémission temporaire d'environ 1 semaine, on observe chez 10 % à 30 % des patients une seconde phase neurologique une fois que le virus s'est propagé au système nerveux central<sup>(20,22)</sup>. La seconde phase se présente sous forme d'une méningite aseptique (en particulier chez les enfants) ou d'une encéphalite, d'une myélite, d'une radiculite ou d'une combinaison de ces affections<sup>(8)</sup>. Des études portant sur des patients souffrant de la maladie neurologique signalent qu'en général, environ 50 % d'entre eux sont atteints de méningite, 40 % de méningo-encéphalite et 10 % de méningo-encéphalomyélite<sup>(21,23,24)</sup>.

Le diagnostic repose habituellement sur les antécédents d'exposition à des tiques au cours des 3 à 4 semaines précédentes, sur les symptômes cliniques et la détection d'anticorps IgM et IgG spécifiques à l'ET par dosage immunoenzymatique (ELISA)<sup>(4,20,25)</sup>. Les anticorps antiviraux sont habituellement décelables au début de la seconde phase<sup>(20,25)</sup>. Il existe d'autres tests spécifiques, comme l'amplification par la polymérase après une transcription inverse (RT-PCR nichée) pour détecter les acides nucléiques spécifiques, ou les Western blots, effectués dans des laboratoires spécialisés<sup>(20,25)</sup>.

Comme il n'y a pas d'antiviraux efficaces contre le VET, le traitement consiste en la prestation de soins de soutien<sup>(20,22)</sup>. Le taux de létalité signalé est d'environ 0,5 % à 2 %<sup>(20,22,23)</sup>. Des études de suivi de longue durée montrent qu'une proportion importante (de 36 % à 94 %) des cas présentent un syndrome post-encéphalitique des mois, voire des années après la maladie aiguë, qui est caractérisé par des symptômes neuropsychiatriques tels que l'asthénie, des céphalées sévères, une perte de mémoire, un manque de concentration, une diminution de la vitalité, la dépression, l'ataxie, le manque de coordination, les tremblements ou une déficience auditive<sup>(22,24)</sup>. Une parésie résiduelle a été signalée chez 0,3 % à 10 % des patients<sup>(21,22)</sup>. Des séquelles neurologiques résiduelles risquent plus de survenir chez les personnes âgées et celles qui souffrent d'une maladie grave<sup>(4,8)</sup>. Le pronostic est généralement plus favorable chez les enfants que chez les adultes<sup>(21)</sup>.

##### *Variété de l'Extrême-Orient*

La maladie est monophasique et plus sévère, évoluant rapidement vers une atteinte neurologique. Le taux de létalité s'élève à 20 %, et jusqu'à 60 % des survivants présentent des séquelles neurologiques résiduelles<sup>(8)</sup>.

#### 5. Méthodes de prévention

La probabilité d'infection humaine dans une zone où il existe un foyer naturel de VET dépend de la proportion de tiques infectées, de l'exposition humaine aux tiques et des mesures préventives prises.

Un certain nombre de mesures environnementales et de protection individuelle aident à réduire au minimum le risque de piqûres de tiques, notamment le port de vêtements en tissu souple, la fermeture des bas de pantalons avec du ruban adhésif ou leur insertion dans les chaussettes, l'application de DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide) et l'utilisation de vêtements imprégnés de perméthrine<sup>(26-28)</sup>. La perméthrine semble être plus efficace que le DEET, mais la combinaison DEET et perméthrine confère une protection de près de 100 %<sup>(26-28)</sup>. En cas de piqûre de tique, il faut enlever précautionneusement la tique, conformément aux instructions

but will not prevent all cases because of early viral transmission of the virus during a blood meal<sup>(2,18)</sup>.

Recommendations regarding environmental and personal protective measures are listed under Recommendations. Personal protective measures for the prevention of arthropod bites are fully described in CATMAT's Statement on Personal Protective Measures to Prevent Arthropod Bites<sup>(30)</sup>.

## 6. Immunization

Canadians residing in or travelling to TBE-endemic areas should be evaluated for their risk of tick bites (see Recommendations). Since TBE vaccination is safe and highly immunogenic, it should be recommended for travellers considered to be at risk<sup>(31)</sup>.

### 6.1 Pre-exposure active immunization

Two TBE vaccines, available in Europe, will be discussed: Encepur® adults (and Encepur® children) marketed by Chiron Vaccines, Germany, and FSME-IMMUN® 0.5 mL (and FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior) by Baxter Vaccine AG, Austria. Both are inactivated vaccines and provide safe and reliable protection<sup>(17,32,33)</sup>. Immunity is induced against all TBEV variants, including the European and Far Eastern subtypes<sup>(34)</sup>.

The antigenic components of the two available vaccines (virus strain K23 of Encepur® and strain Neudoerfl of FSME-IMMUN®) are highly homologous and can be assumed to elicit the same immune response<sup>(35)</sup>. In one study, > 400 subjects previously vaccinated with at least three doses of FSME-IMMUN® were successfully boosted with Encepur®<sup>(36)</sup>. The result suggests that the strains are interchangeable.

The main manufacturing characteristics of the currently available vaccines are detailed in Table 1.

**Table 1. Product characterization of vaccines referred to in text**

Name of vaccine (availability)	Target group	Characteristics
FSME-IMMUN® 0.5 mL marketed 2001	Adults	Grown on chick embryo cells only, contains human serum albumin
FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior marketed 2003	Children	Grown on chick embryo cells only, contains human serum albumin
Encepur® adults marketed 2001	Adults	Grown on chick embryo fibroblasts, polygeline-free
Encepur® children marketed 2001	Children	Grown on chick embryo fibroblasts, polygeline-free

The vaccination schedules, immunogenicity, and safety data of the FSME-IMMUN® and Encepur® vaccines are summarized in Table 2.

figurant dans la section Recommandations, ce qui peut réduire le risque de transmission du virus<sup>(29)</sup> mais ne permettra pas de prévenir tous les cas vu que le virus se transmet au début du repas sanguin<sup>(2,18)</sup>.

On trouvera à la section Recommandations, les mesures environnementales et les mesures de protection individuelle recommandées. La « Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes »<sup>(30)</sup> du CCMTMV décrit en détail les mesures de protection individuelles visant à prévenir les piqûres d'arthropodes.

## 6. Immunisation

Les Canadiens résidant ou voyageant dans des zones d'endémicité pour l'ET devraient faire l'objet d'une évaluation visant à déterminer le risque de piqûres de tiques (voir Recommandations). Comme le vaccin contre l'ET est sûr et très immunogène, il devrait être recommandé aux voyageurs jugés à risque<sup>(31)</sup>.

### 6.1 Immunisation active avant l'exposition

Nous traiterons de deux vaccins contre l'ET qui sont vendus en Europe : Encepur® pour adultes (et Encepur® pour enfants) commercialisés par Chiron Vaccines, Allemagne, et FSME-IMMUN® 0,5 mL (et FSME-IMMUN® 0,25 mL Junior) vendu par Baxter Vaccine AG, Autriche. Il s'agit dans les deux cas de vaccins inactivés qui assurent une protection sûre et fiable<sup>(17,32,33)</sup>. L'immunité est induite contre tous les variants du VET, y compris les sous-types de l'Europe et de l'Extrême-Orient<sup>(34)</sup>.

Les composants antigéniques des deux vaccins offerts (souche virale K23 d'Encepur® et souche Neudoerfl de FSME-IMMUN®) présentent un fort degré d'homologie et on peut présumer qu'ils produisent la même réponse immunitaire<sup>(35)</sup>. Dans une étude, > 400 sujets auxquels on avait déjà administré au moins trois doses de FSME-IMMUN® ont reçu une dose efficace de rappel d'Encepur®<sup>(36)</sup>. Il semble donc que les souches soient interchangeables.

Les principales caractéristiques de fabrication des vaccins actuellement disponibles sont décrites au tableau 1.

**Tableau 1. Caractéristiques des vaccins mentionnés dans le texte**

Nom du vaccin (disponibilité)	Groupe cible	Caractéristiques
FSME-IMMUN® 0,5 mL commercialisé en 2001	Adultes	Cultivé sur des cellules embryonnées de poulet seulement, contient de l'albumine sérique humaine
FSME-IMMUN® 0,25 mL Junior commercialisé en 2003	Enfants	Cultivé sur des cellules embryonnées de poulet seulement, contient de l'albumine sérique humaine
Encepur® pour adultes commercialisé en 2001	Adultes	Cultivé sur des fibroblastes d'embryons de poulet, sans polygeline
Encepur® pour enfants commercialisé en 2001	Enfants	Cultivé sur des fibroblastes d'embryons de poulet, sans polygeline

Les calendriers de vaccination, les données sur l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins FSME-IMMUN® et Encepur® sont résumés au tableau 2.

**Table 2. Summary of vaccine characteristics of FSME-IMMUN® and Encepur®**

**Tableau 2. Résumé des caractéristiques des vaccins FSME-IMMUN® et Encepur®**

		FSME-IMMUN®		Encepur®	
		FSME-IMMUN®		Encepur®	
Antigen	Antigène	Neudoerfl	K-23	Neudoerfl	K-23
Pediatric vaccine	Vaccin pour enfants	1 to < 16 years old	1 to < 12 years old	de 1 à < 16 ans	de 1 à < 12 ans
Vaccination schedule Conventional:	Calendrier vaccinal Classique :	0, 1-3 months, 6-15 months Booster doses for adults as per 2005 Austrian Immunization Plan: < 60 years: first booster after 3 years, subsequently 5-year intervals ≥ 60 years: 3-year intervals Booster doses for children as per manufacturer: 3-year intervals	0, 1-3 months, 9-12 months Booster doses for adults as per 2005 Austrian Immunization Plan: < 60 years: first booster after 3 years, subsequently 5-year intervals ≥ 60 years: 3-year intervals  Booster doses for children as per manufacturer: 3-year intervals	0, 1-3 mois, 6-15 mois Doses de rappel pour adultes conformément au programme d'immunisation autrichien de 2005 : < 60 ans : première dose de rappel après 3 ans, puis à intervalles de 5 ans par la suite ≥ 60 ans : intervalles de 3 ans Doses de rappel pour les enfants conformément aux instructions du fabricant : intervalles de 3 ans	0, 1-3 mois, 9-12 mois Doses de rappel pour adultes conformément au programme d'immunisation autrichien de 2005 : < 60 ans : première dose de rappel après 3 ans ≥ 60 ans : intervalles de 3 ans Doses de rappel pour les enfants conformément aux instructions du fabricant : intervalles de 3 ans
Vaccination schedule Accelerated:	Calendrier vaccinal Accéléré :	Day 0, day 14, 6-15 months booster doses: as above	Day 0, 7, 21 First booster at 12-18 months, subsequent booster doses as above	Jour 0, jour 14, 6-15 mois doses de rappel : comme ci-dessus	Jours 0, 7, 21 Première dose de rappel après 12-18 mois, doses de rappel subséquentes comme ci-dessus
Immunogenicity (seroconversion) Conventional schedule:	Immunogénéicité (séroconversion) Calendrier classique:	Adults: 92.9%-97% after second dose, 100% after third dose Children: 98.5%-100% after second dose, 100% after third dose	Adults: 100% after second dose Children: clinical trials not available	Adultes : 92,9 %-97 % après la deuxième dose, 100 % après la troisième dose Enfants : 98,5 %-100 % après la deuxième dose, 100 % après la troisième dose	Adultes : 100 % après la deuxième dose Enfants : aucun résultat d'essais cliniques publié
Immunogenicity (seroconversion) Accelerated schedule:	Immunogénéicité (séroconversion) Calendrier accéléré :	Adults: clinical trials not available Children: 95% after second dose	Adults: 100% after primary series (3 doses) Children: 100% after primary series (3 doses)	Adultes : aucun résultat d'essais cliniques publié Enfants : 95 % après la deuxième dose	Adultes : 100 % après la série primaire (3 doses) Enfants : 100 % après la série primaire (3 doses)
Safety	Innocuité	Mild-moderate systemic and local reactions common Fever in very young children common Fever in older children occasional Fever in adults infrequent Severe neurologic reactions very rare		Réactions générales et locales de légères à modérées courantes Fièvre courante chez les très jeunes enfants Fièvre occasionnelle chez les enfants plus âgés Fièvre rare chez les adultes Réactions neurologiques sévères très rares	

**FSME-IMMUN® 0.5 mL and FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior (Baxter Vaccine AG)**

FSME-IMMUN® was approved in Austria in 1976 and has been widely used for many years<sup>(33)</sup>. It was reformulated in 1999 to eliminate mouse brain passage during manufacture<sup>(33)</sup>. It is now marketed under the name FSME-IMMUN® 0.5 mL for those ≥ 16 years and FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior for children 1 to 15 years of age (Summaries of Product Characteristics for FSME-IMMUN® 0.5 mL/FSME-IMMUN® 0.25 mL: unpublished work, Baxter Vaccine AG, Vienna, February 2004). It is a suspension of formaldehyde-inactivated TBEV (strain Neudoerfl) propagated in chick embryo cells. It is adsorbed onto aluminum hydroxide and contains 0.5 mg (junior 0.25 mg) human serum albumin as stabilizer and residues of protamine sulphate, gentamicin, neomycin, and formaldehyde<sup>(33)</sup>. It is thimerosal-free. Each preloaded syringe contains a 0.5 mL (junior 0.25 mL) suspension and has a shelf life of 24 months when stored at 2° C to 8° C<sup>(33)</sup>.

Many of the data upon which current recommendations are made were generated with the earlier formulation of FSME-IMMUN®. The efficacy and safety profiles of the earlier and current formulations appear to be very similar.

**FSME-IMMUN® 0,5 mL et FSME-IMMUN® 0,25 mL Junior (Baxter Vaccine AG)**

FSME-IMMUN® a été approuvé en Autriche en 1976 et est largement utilisé depuis de nombreuses années<sup>(33)</sup>. Il a été reformulé en 1999 pour éliminer le passage sur cerveau de souris durant la fabrication<sup>(33)</sup>. Il est maintenant commercialisé sous le nom de marque FSME-IMMUN® 0,5 mL pour les personnes de ≥ 16 ans et and FSME-IMMUN® 0,25 mL Junior pour les enfants de 1 à 15 ans (Summaries of Product Characteristics for FSME-IMMUN® 0.5 mL/FSME-IMMUN® 0.25 mL : travaux non publiés, Baxter Vaccine AG, Vienne, février 2004). C'est une suspension de VET inactivé par le formaldéhyde (souche Neudoerfl) cultivé sur cellules embryonnées de poulet. Elle est adsorbée sur de l'hydroxyde d'aluminium et contient 0,5 mg (junior 0,25 mg) d'albumine sérique humaine comme agent stabilisant ainsi que des résidus de sulfate de protamine, de gentamicine, de néomycine et de formaldéhyde<sup>(33)</sup>. Elle est dépourvue de thimérosal. Chaque seringue préremplie renferme une suspension de 0,5 mL (junior 0,25 mL) et a une durée de conservation de 24 mois à une température entre 2 °C et 8 °C<sup>(33)</sup>.

Une bonne partie des données à partir desquelles les recommandations actuelles ont été formulées concernent la première formulation de FSME-IMMUN®. Les profils d'innocuité et d'efficacité de la première formulation et de la formulation actuelle semblent être très similaires.

### **Scheduling and route of administration**

The manufacturer's recommendations with regard to primary and booster vaccinations for adults and children are stated in the Summaries of Products Characteristics for FSME-IMMUN® 0.5 mL and FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior. The manufacturer recommends administration of a primary immunization series in three doses, at 0, 1 to 3 months, and 6 to 15 months (conventional schedule). The vaccine is given intra-muscularly into the deltoid muscle. If a rapid immune response is required, the second dose should be given 2 weeks after the first dose.

Recommendations regarding booster intervals have recently been published in the Austrian immunization plan<sup>(37)</sup> and are based on the results of a recent cross-sectional study<sup>(38)</sup>.

For at risk adults < 60 years of age, the first booster dose should be given 3 years after the third dose of the primary series. Thereafter, booster intervals of 5 years are recommended. For those aged ≥ 60, booster doses are recommended every 3 years. For booster intervals exceeding 10 years, the Austrian immunization plan recommends administration of one dose with verification of TBE antibody titres 4 weeks later<sup>(37)</sup> (see section 6.3). However, this recommendation is not supported by a recent cross-sectional study, which indicated that a single booster dose is generally successful, regardless of the time interval following the last vaccination<sup>(38)</sup>. The TBE vaccines are therefore similar to other inactivated alum-adsorbed viral vaccines in that a single booster usually re-establishes full protection independently of the time interval following the primary series.

Since long-term studies are not yet available for children, booster intervals of 3 years are recommended when administering the pediatric vaccine.

The vaccination series should ideally be started in winter. Effective immunity will then be present at the start of the tick season.

### **Protective efficacy, immunogenicity, and safety**

**Protective efficacy:** The efficacy (protection) rates of previous generation FSME-IMMUN® vaccines administered on day 0, at 2 weeks to 3 months, and at 9 to 15 months have been calculated for the Austrian population to be 95.6% to 100% after the second and 96% to 98.7% after the third vaccine dose<sup>(17)</sup>. No other efficacy studies could be found for TBE vaccines.

**Immunogenicity after primary immunization:** The immunogenicity and safety of FSME-IMMUN® in adults and children receiving primary vaccination have been evaluated in several large studies sponsored by Baxter. These studies are listed in Appendix 1. Some of them have been described in a recent review article and in brief abstracts<sup>(33,39,40)</sup>. In these studies, the adult and pediatric vaccines were administered on day 0, at 21 to 35 weeks, and between 6 months and 10 months. Seroconversions were measured by both enzyme-linked immunoassay (EIA) and neutralization test approximately 1 month after vaccination. In adults, the seroconversion rates after the second and third doses were found to be 92.9% to 97% and 100% respectively (Appendix 1: studies #062, #201, #202). In children, depending on their age, the seroconversion rates were 98.5% to 100% and 100% after the second and third doses respectively (Appendix 1: studies #199, 205, 206, 207).

### **Calendrier et voie d'administration**

Les recommandations du fabricant touchant la primovaccination et la vaccination de rappel chez les adultes et les enfants sont énoncées dans les Summaries of Products Characteristics for FSME-IMMUN® 0.5 mL and FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior. Le fabricant recommande l'administration d'une série primaire de trois doses, à 0, à 1 à 3 mois et à 6 à 15 mois (calendrier classique). Le vaccin est administré par voie intramusculaire dans le deltoïde. Si l'on veut obtenir une réponse immunitaire rapide, la deuxième dose devrait être administrée 2 semaines après la première.

Des recommandations concernant les intervalles pour les doses de rappel ont été publiées récemment dans le programme d'immunisation autrichien<sup>(37)</sup> et se fondent sur les résultats d'une étude transversale récente<sup>(38)</sup>.

Les adultes à risque de < 60 ans devraient recevoir la première dose de rappel 3 ans après la troisième dose de la série primaire. Par la suite, des intervalles de 5 ans sont recommandés. Dans le cas des personnes de ≥ 60 ans, les doses de rappel devraient être administrées tous les 3 ans. Lorsque l'intervalle entre les doses de rappel dépasse 10 ans, le programme d'immunisation autrichien recommande l'administration d'une seule dose et la vérification des titres d'anticorps anti-VET 4 semaines plus tard<sup>(37)</sup> (voir section 6.3). Toutefois, le bien-fondé d'une telle recommandation n'a pas été corroboré par une étude transversale récente, qui a indiqué qu'une seule dose de rappel est généralement efficace, peu importe le temps écoulé depuis la dernière vaccination<sup>(38)</sup>. Les vaccins contre l'ET sont donc similaires à d'autres vaccins viraux inactivés adsorbés sur l'hydroxyde d'aluminium en ce qu'une seule dose de rappel rétablit habituellement la protection complète peu importe le nombre d'années écoulées depuis la série primaire.

Comme il n'existe pas pour les enfants d'études portant sur une longue période, des intervalles de 3 ans pour les doses de rappel sont recommandés lorsqu'on administre le vaccin pédiatrique.

La série vaccinale devrait idéalement débiter en hiver. Le vacciné sera ainsi efficacement immunisé au début de la saison des tiques.

### **Protection efficace, immunogénicité et innocuité**

**Protection efficace :** Les taux d'efficacité (protection) de la génération précédente de vaccins FSME-IMMUN® administrés au jour 0, entre 2 semaines et 3 mois et entre 9 et 15 mois ont été calculés pour la population autrichienne : il serait de 95,6 % à 100 % après la deuxième dose et de 96 % à 98,7 % après la troisième<sup>(17)</sup>. Aucune autre étude d'efficacité n'a pu être retracée pour les vaccins contre l'ET.

**Immunogénicité après la primovaccination :** L'immunogénicité et l'innocuité de FSME-IMMUN® chez les adultes et les enfants ayant reçu la série primaire ont été évaluées dans plusieurs études d'envergure commanditées par Baxter. Ces études sont énumérées à l'annexe 1. Certaines d'entre elles ont été décrites dans une recension récente et dans de brefs résumés<sup>(33,39,40)</sup>. Dans ces études, les vaccins pour adultes et pour enfants ont été administrés le jour 0, entre 21 et 35 semaines et entre 6 et 10 mois. Les séroconversions ont été mesurées par un dosage immuno-enzymatique (ELI) et par une épreuve de neutralisation environ 1 mois après la vaccination. Chez les adultes, les taux de séroconversion après la deuxième et la troisième dose étaient de 92,9 % à 97 % et de 100 %, respectivement (annexe 1 : études n°s 062, 201, 202). Chez les enfants, les taux de séroconversion étaient selon l'âge de 98,5 % à 100 % et de 100 % après le deuxième et la troisième dose, respectivement (annexe 1 : études n°s 199, 205, 206, 207).



The manufacturer's recommendation for an accelerated schedule, in which the second dose is given 2 weeks after the first, is supported by one published pediatric study. In this study, of 37 children aged 8 to 14 years who were vaccinated on day 0 and 10, 95% had seroconverted at 2 weeks after the second dose, as measured by EIA<sup>(41)</sup>.

**Long-term immunogenicity:** Long-term immunogenicity has been assessed in a cross-sectional study of 430 previously vaccinated adults immunized with earlier generation FSME-IMMUN® vaccines. The authors concluded that, following a primary vaccination and ≥ 1 booster dose, the immune protection exceeded 3 years and appeared to be sufficient for up to 8 years after the last booster dose<sup>(38)</sup>.

**Safety:** The current FSME-IMMUN® 0.5 mL vaccine and its earlier versions have an excellent safety record after 20 years of widespread use according to both published<sup>(17,33,42,43)</sup> and unpublished studies (Appendix 1). In adults and children, adverse reactions are typically transient local reactions classified as mostly mild to moderate. Fever and other systemic reactions, such as headaches, malaise, dizziness, anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, and myalgia are also reported in a small proportion of vaccinees. In study #062 (Appendix 1), of a total study population of almost 1,200 adults approximately 300 subjects were randomly assigned to the group receiving the FSME-IMMUN® 0.5 mL vaccine. After the first dose, 29.9% of this group reported local and systemic adverse events compared with 19.5% of the placebo group (11.1% versus 7.3% respectively after the second dose). In another single-blind, randomized safety study (Appendix 1: #208) involving ≥ 3,700 adults, the current formulation of FSME-IMMUN® 0.5 mL was compared with an earlier version of the Encepur® vaccine, containing polygeline as stabilizer. Neither vaccine caused any serious adverse effects, although FSME-IMMUN® 0.5 mL had fewer adverse effects overall than Encepur®. In a study of 2,400 children aged 1 to < 16 years (Appendix 1: study #209), the incidence of adverse effects after the first (second) vaccine doses were reported by age group:

- 1 to 2 years old:
  - fever, 36.1% (12.6%); local reactions, 13.4% (8.1%); systemic excluding fever, 27% (11.4%);
- 3 to 6 years old:
  - fever, 12.9% (2.3%); local reactions, 22.9% (15.5%); systemic excluding fever, 18.8% (6.8%);
- 7 to 15 years old:
  - fever, 5.6% (1.2%); local reactions, 26.4% (18.6%); systemic excluding fever, 20% (8.5%).

No severe adverse effects were reported to be causally related to the vaccinations.

Following the administration of earlier generation FSME vaccines that had been passaged in suckling mouse brain, there were very rare, sporadic reports of neurologic complications, such as convulsion, neuritis of various degrees of severity (not further specified), polyradiculopathy, gait ataxia, hearing and balance disorders, meningitis, or encephalitis<sup>(42-44)</sup>. Neurologic complications associated with these earlier formulations have been estimated to occur in 1:500,000 to 1:1,000,000 vaccinations<sup>(43)</sup>. No similar reactions have been reported with the current FSME-IMMUN® formulation.

La recommandation du fabricant relativement au calendrier accéléré, qui prévoit l'administration de la deuxième dose 2 semaines après la première, est corroborée par une étude publiée chez les enfants. Dans cette étude, 95 % des 37 enfants âgés de 8 à 14 ans qui avaient été vaccinés les jours 0 et 10 ont présenté une séroconversion, mesurée par EIA, 2 semaines après la deuxième dose<sup>(41)</sup>.

**Immunogénicité à long terme :** L'immunogénicité à long terme a été évaluée dans une étude transversale portant sur 430 adultes qui avaient déjà reçu des vaccins FSME-IMMUN® de première génération. Les auteurs ont conclu qu'après une primovaccination et ≥ 1 plusieurs doses de rappel, la protection dépassait 3 ans et semblait être suffisante jusqu'à 8 ans après la dernière dose de rappel<sup>(38)</sup>.

**Innocuité :** Le vaccin FSME-IMMUN® actuel de 0,5 mL et ses versions antérieures ont une excellente feuille de route en ce qui concerne l'innocuité après 20 ans d'utilisation à grande échelle, selon des études publiées<sup>(17,33,42,43)</sup> et non publiées (annexe 1). Chez les adultes et les enfants, les réactions indésirables sont habituellement des réactions locales transitoires classées comme étant la plupart du temps bénignes à modérées. La fièvre et d'autres réactions générales, telles que maux de tête, malaises, étourdissements, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée et myalgies sont également signalées chez une petite proportion des vaccinés. Dans l'étude n° 062 (annexe 1), qui a porté sur une population de près de 1 200 adultes, environ 300 sujets ont été assignés au hasard au groupe devant recevoir le vaccin FSME-IMMUN® de 0,5 mL. Après la première dose, 29,9 % des sujets de ce groupe ont fait état d'événements indésirables locaux et généraux comparativement à 19,5 % des membres du groupe placebo (11,1 % contre 7,3 %, respectivement, après la deuxième dose). Dans une autre étude d'innocuité randomisée et à simple insu (annexe 1 : n° 208) portant sur ≥ 3 700 adultes, la formulation actuelle de FSME-IMMUN® 0,5 mL a été comparée avec une version antérieure du vaccin Encepur®, contenant de la polygéline comme agent stabilisant. Aucun des deux vaccins n'a causé d'effets indésirables graves, bien que FSME-IMMUN® 0.5 mL ait provoqué moins d'effets indésirables dans l'ensemble qu'Encepur®. Dans une étude de 2 400 enfants âgés de 1 à < 16 ans (annexe 1 : étude n° 209), l'incidence d'effets indésirables après la première (seconde) dose du vaccin a été enregistrée par groupe d'âge :

- 1 à 2 ans :
  - fièvre, 36,1 % (12,6 %) ; réactions locales, 13,4 % (8,1 %) ; réactions générales à l'exclusion de la fièvre, 27 % (11,4 %) ;
- 3 à 6 ans :
  - fièvre, 12,9 % (2,3 %) ; réactions locales, 22,9 % (15,5 %) ; réactions générales à l'exclusion de la fièvre, 18,8 % (6,8 %) ;
- 7 à 15 ans :
  - fièvre, 5,6 % (1,2 %) ; réactions locales, 26,4 % (18,6 %) ; réactions générales à l'exclusion de la fièvre, 20 % (8,5 %) .

Aucune relation de cause à effet n'a été établie entre des effets indésirables graves et la vaccination.

Après l'administration de la première génération de vaccins FSME qui avaient subi un passage sur cerveau de souris, on a recensé des cas sporadiques très rares de complications neurologiques, telles que convulsions, névrites plus ou moins graves (sans autre précision), polyradiculopathie, ataxie de la démarche, troubles de l'audition et de l'équilibre, méningite ou encéphalite<sup>(42-44)</sup>. On a estimé que des complications neurologiques associées à ces premières formulations survenaient dans 1:500 000 à 1:1 000 000 de vaccinations<sup>(43)</sup>. Aucune réaction similaire n'a été signalée avec la formulation actuelle de FSME-IMMUN®.



FSME-IMMUN® 0.5 mL and its pediatric version, distributed in Europe, contain a small amount of human serum albumin (HSA) of European (German or Austrian) origin. As a result, there is a theoretical risk of transmitting the prion that causes variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). No risk assessment is available for vaccines containing HSA of European origin. However, a generic risk assessment of vaccines incorporating bovine biological materials in their manufacture suggests that any such risk is likely to be extremely small: < 1 in 100 million vaccine doses (El Saadany S, Giulivi A. Preliminary quantitative risk assessment respecting vCJD in relation to Canadian vaccines incorporating bovine biological materials in their manufacture: unpublished work, Health Canada, Bloodborne Pathogens Division, Ottawa, 2002). Health Canada licensing regulations require that products containing plasma-derived substances use materials that originate from Canadian or US donors. A FSME-IMMUN® vaccine containing HSA of North American origin is approved for sale in Canada (see Availability of TBE vaccines in Canada).

### **Encepur® adults and Encepur® children (Chiron vaccines)**

Encepur® and Encepur® K for children were registered in Germany in 1991 and 1994 respectively<sup>(45)</sup>. Several clinical trials demonstrated the general immunogenicity and safety of these early formulations<sup>(46-48)</sup>. However, post-marketing surveillance revealed that children had an increased frequency of allergic reactions, which were likely due to polygeline, a proteinaceous stabilizer in the vaccine<sup>(33,45)</sup>. A polygeline-free TBE vaccine under the names of Encepur® adults and Encepur® children was subsequently introduced and evaluated in prospective, controlled, multi-centre clinical trials<sup>(45,49,50)</sup>. These formulations have been on the market since 2001 and are sold in several European countries. Encepur® children is recommended for children between 1 and 11 years of age<sup>(32)</sup>.

The Encepur® vaccines are a suspension of formaldehyde-inactivated TBEV (strain K23), grown on chick embryo fibroblasts<sup>(32)</sup>. The adjuvant is aluminum hydroxide. There are trace amounts of formaldehyde, chlortetracycline, gentamicin, and neomycin in the solution. The current formulations contain no protein-derived stabilizers (e.g. HSA) and no polygeline. Preloaded syringes contain 1.5 µg/0.5 mL TBE antigen (adult) and 0.75 µg/0.25 mL TBE antigen (children). The vaccine should be stored between +2° C and +8° C and has a shelf life of ~15 months<sup>(32)</sup> (Summary of Product Characteristics Encepur® adults/Summary of Product Characteristics Encepur® children: unpublished work, Chiron Behring GMBH & Co Kg, Marburg, Germany, June 2004).

### **Scheduling and route of administration**

The vaccine is administered intramuscularly, preferably into the deltoid muscle. Like FSME, Encepur® vaccines can be administered according to a conventional or an accelerated schedule, both offering high protection<sup>(47,49,50)</sup>.

According to the conventional vaccination schedule, the primary vaccination consists of three doses, on day 0, 1 to 3 months, and 9 to 12 months. If risk of exposure continues, the manufacturer recommends booster doses every 3 years<sup>(32)</sup>.

In most clinical trials of Encepur® vaccines, the accelerated schedule has been used with three doses given on day 0, 7, and 21. After the accelerated schedule, the first booster dose is administered at 12 to 18 months.

La version de 0,5 mL et la version pour enfants de FSME-IMMUN®, distribuées en Europe, contiennent une petite quantité d'albumine sérique humaine (ASH) d'origine européenne (allemande ou autrichienne). Il existe donc un risque théorique de transmission du prion responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCIJ). Aucune évaluation du risque n'est disponible pour les vaccins contenant de l'ASH d'origine européenne. Une évaluation générale du risque associé aux vaccins contenant du matériel biologique bovin dans leur fabrication semble toutefois indiquer qu'un tel risque est probablement extrêmement faible : < 1 pour 100 millions de doses de vaccins (El Saadany S, Giulivi A. Preliminary quantitative risk assessment respecting vCJD in relation to Canadian vaccines incorporating bovine biological materials in their manufacture : étude non publiée, Santé Canada, Division des pathogènes à diffusion hématogène, Ottawa, 2002). D'après les règlements relatifs à l'homologation de Santé Canada, les produits contenant des substances dérivées du plasma doivent se servir de matériel provenant de donneurs canadiens ou américains. La vente d'un vaccin FSME-IMMUN® renfermant de l'ASH d'origine nord-américaine a été approuvée au Canada (voir Accès aux vaccins contre l'ET au Canada).

### **Encepur® pour adultes et Encepur® pour enfants (Chiron Vaccines)**

Encepur® et Encepur® K pour enfants ont été enregistrés en Allemagne en 1991 et 1994, respectivement<sup>(45)</sup>. Plusieurs essais cliniques ont démontré l'immunogénicité générale et l'innocuité de ces premières formulations<sup>(46-48)</sup>. La surveillance post-commercialisation a cependant révélé une augmentation de la fréquence des réactions allergiques chez les enfants, probablement due à la présence de polygéline, un agent protéinique stabilisant inclus dans le vaccin<sup>(33,45)</sup>. Un vaccin contre l'ET sans polygéline a par la suite été commercialisé sous les noms d'Encepur® pour adultes et d'Encepur® pour enfants et a été évalué dans des essais cliniques multicentriques, contrôlés et prospectifs<sup>(45,49,50)</sup>. Ces formulations sont sur le marché depuis 2001 et sont vendues dans plusieurs pays d'Europe. Encepur® pour enfants est recommandé pour les enfants de 1 à 11 ans<sup>(32)</sup>.

Les vaccins Encepur® sont constitués d'une suspension de VET (souche K23) inactivé dans le formaldéhyde, cultivé sur des fibroblastes d'embryons de poulet<sup>(32)</sup>. L'adjuvant est l'hydroxyde d'aluminium. On y retrouve des traces de formaldéhyde, de chlortétracycline, de gentamicine et de néomycine dans la solution. Les formulations actuelles ne contiennent aucun stabilisant dérivé de protéine (p. ex., ASH) ni de polygéline. Les seringues préremplies renferment 1,5 µg/0,5 mL d'antigène du VET (adultes) et 0,75 µg/0,25 mL d'antigène du VET (enfants). Le vaccin devrait être entreposé à une température entre +2 °C et +8 °C et a une durée de conservation d'environ ~15 mois<sup>(32)</sup> (Summary of Product Characteristics Encepur® adults/Summary of Product Characteristics Encepur® children : étude non publiée, Chiron Behring GMBH & Co Kg, Marburg, Allemagne, juin 2004).

### **Calendrier et voie d'administration**

Le vaccin est administré par voie intramusculaire, de préférence dans le deltoïde. Tout comme FSME, les vaccins Encepur® peuvent être administrés conformément à un calendrier classique ou accéléré, les deux assurant une bonne protection<sup>(47,49,50)</sup>.

Dans le calendrier vaccinal classique, la série primaire comprend trois doses, administrées le jour 0, entre 1 et 3 mois et entre 9 et 12 mois. Si le risque d'exposition persiste, le fabricant recommande l'administration de doses de rappel tous les 3 ans<sup>(32)</sup>.

Dans la plupart des essais cliniques des vaccins Encepur®, le calendrier accéléré a été utilisé, trois doses étant injectées les jours 0, 7 et 21. Après le calendrier accéléré, la première dose de rappel est administrée 12 à 18 mois plus tard.

It should be noted that the recent recommendations of the 2005 Austrian Immunization Guide with regard to longer booster intervals for individuals < 60 years of age apply to both FSME-IMMUN® and Encepur® vaccines<sup>(37)</sup> (see section on FSME-IMMUN® 0.5 mL and FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior).

### **Immunogenicity and safety of Encepur® vaccines**

Several large clinical trials to investigate the immunogenicity and safety of Encepur® vaccines in subjects 12 to 76 year old (adult formulation:  $n = > 3,000$ ) and in children 1 to 11 years old (pediatric formulation:  $n = 390$  for immunogenicity and  $> 3,000$  for safety). All subjects were vaccinated on day 0, 7, and 21<sup>(49,50)</sup>.

**Immunogenicity after primary immunization:** After the administration of the primary series, seroconversion, as measured by the neutralization test, occurred in 100% of adult and pediatric subjects<sup>(49,50)</sup>.

**Long-term immunogenicity:** Several studies have demonstrated the long-term persistence of high (presumably protective) titres after primary vaccination: 99.5% and 100% immediately before the first (12 to 18 month) and second (36 month) booster doses respectively<sup>(51-53)</sup>. These results support a recommended booster interval of  $> 3$  years<sup>(54)</sup>.

**Safety:** The reported adverse reactions following vaccination with Encepur® vaccines include local reactions and systemic reactions such as fever, malaise, headaches, myalgia, arthralgia, nausea in children  $\geq 3$  years and adults<sup>(49,50)</sup>. Systemic symptoms are mostly mild and transient, and are reported in 1% (fever in adults) to 18% (myalgia in adults)<sup>(49)</sup>. A small percentage ( $< 1\%$  to  $5\%$ ) of these adverse events are moderate to severe in nature (i.e. they cause temporary impairment in daily activities)<sup>(49,50)</sup>. Systemic reactions in children 1 to 2 years old have been mainly fever, sleepiness, irritability, or change in eating habits (reported in 8% to 14%, depending on symptom reported)<sup>(50)</sup>. In the large clinical trials conducted to date, there were no reports in adults or children of serious clinical events, such as seizures, or of systemic allergic reactions, considered to be causally related to the vaccinations<sup>(32,49,50)</sup>.

Rare and isolated cases of central or peripheral nervous system complications, such as ascending paralysis, in severe cases with respiratory paralysis, have been reported following vaccination with previous generation Encepur® vaccines (summaries of the product characteristics of Encepur® vaccines).

### **Special considerations for the FSME-IMMUN® and Encepur® vaccines**

#### **Allergies**

The viral strains of the TBE vaccines are propagated in purified chick embryo cells<sup>(32,33)</sup>. Although purified, both of the available vaccines may still contain egg constituents. The summaries of product characteristics for the FSME-IMMUN® and Encepur® vaccines advise that individuals with prior anaphylactic reactions to eggs or egg products should be vaccinated only under close clinical monitoring with readiness for emergency treatment. However, FSME-IMMUN® vaccine has apparently been safely administered to  $> 100$  persons with allergies to egg whites (note that the types of egg allergy were not described in this study)<sup>(55)</sup>.

Il convient de noter que les recommandations récentes du guide d'immunisation autrichien de 2005 relativement aux intervalles plus longs pour les doses de rappel dans le cas des personnes de  $< 60$  ans s'appliquent tant aux vaccins FSME-IMMUN® qu'aux vaccins Encepur®<sup>(37)</sup> (voir la section sur FSME-IMMUN® 0,5 mL et FSME-IMMUN® 0,25 mL Junior).

### **Immunogénéicité et innocuité des vaccins Encepur®**

Plusieurs essais cliniques de grande envergure ont été effectués pour étudier l'immunogénéicité et l'innocuité des vaccins Encepur® chez des sujets de 12 à 76 ans (formulation pour adultes :  $n = > 3\ 000$ ) et chez des enfants de 1 à 11 ans (formulation pour enfants :  $n = 390$  pour l'immunogénéicité et  $> 3\ 000$  pour l'innocuité). Tous les sujets ont été vaccinés les jours 0, 7 et 21<sup>(49,50)</sup>.

**Immunogénéicité après la primovaccination :** Après l'administration de la série primaire, une séroconversion, mesurée au moyen de l'épreuve de neutralisation, a été observée chez 100 % des adultes et des enfants<sup>(49,50)</sup>.

**Immunogénéicité à long terme :** Plusieurs études ont mis en évidence la longue persistance de titres élevés (assurant probablement une protection) après la primovaccination : 99,5 % immédiatement avant la première dose de rappel (12 à 18 mois) et 100 % avant la deuxième dose (36 mois)<sup>(51-53)</sup>. Ces résultats militent en faveur de l'intervalle recommandé de  $> 3$  ans pour les doses de rappel<sup>(54)</sup>.

**Innocuité :** Au nombre des réactions indésirables signalées après l'administration des vaccins Encepur® figuraient des réactions locales et générales, telles que la fièvre, des malaises, des maux de tête, des myalgies, des arthralgies, des nausées chez les enfants de  $\geq 3$  ans et chez les adultes<sup>(49,50)</sup>. Les symptômes généraux étaient pour la plupart bénins et transitoires et ont été signalés chez 1 % (moins chez les adultes) à 18 % (myalgies chez les adultes) des sujets<sup>(49)</sup>. Un petit pourcentage ( $< 1\%$  à  $5\%$ ) de ces événements indésirables sont d'intensité modérée à sévère (c.-à-d. ils restreignent temporairement les activités de la vie quotidienne)<sup>(49,50)</sup>. Chez les enfants de 1 à 2 ans, les réactions systémiques ont consisté surtout en fièvre, somnolence, irritabilité ou changement dans les habitudes alimentaires (8 % à 14 % des enfants selon le symptôme signalé)<sup>(50)</sup>. Dans les vastes essais cliniques menés jusqu'à présent, on n'a pas fait état d'événements cliniques graves chez les adultes ou les enfants, telles des convulsions, ni de réactions allergiques générales, dont la cause serait attribuée aux vaccinations<sup>(32,49,50)</sup>.

Des cas rares et isolés de complications intéressant le système nerveux central ou périphérique, comme une paralysie ascendante, dans les cas sévères de paralysie respiratoire, ont été enregistrés après l'administration des vaccins Encepur® de la génération précédente (résumés des caractéristiques des vaccins Encepur®).

### **Considérations spéciales relatives aux vaccins FSME-IMMUN® et Encepur®**

#### **Allergies**

Les souches virales des vaccins contre l'ET sont cultivées sur des cellules embryonnées de poulet purifiées<sup>(32,33)</sup>. Bien qu'ils soient purifiés, les deux vaccins disponibles peuvent toujours renfermer des constituants d'œufs. Dans les résumés des caractéristiques des vaccins FSME-IMMUN® et Encepur®, il est recommandé que les personnes ayant déjà souffert de réactions anaphylactiques aux œufs ou aux produits d'œufs soient vaccinées sous étroite surveillance clinique, les vaccinateurs étant prêts à dispenser un traitement d'urgence. Toutefois, le vaccin FSME-IMMUN® a apparemment été administré en toute sécurité à  $> 100$  personnes souffrant d'allergies au blanc d'œuf (il convient de noter que les types d'allergie aux œufs n'ont pas été décrits dans cette étude)<sup>(55)</sup>.

### **Impaired immune system**

Immunosuppressed individuals may respond poorly to TBE vaccination<sup>(56-58)</sup>. If they are at risk of TBE, it may be appropriate to determine their immune response after the primary series by serologic testing (where available)<sup>(58)</sup> (see Testing for Antibodies after TBE Vaccination). There are no guidelines for evidence-based recommendations concerning the timing of serologic testing in immunocompromised individuals.

### **Pregnancy and lactation**

According to the summaries of product characteristics of the FSME-IMMUN® and Encepur® vaccines, the safety of the TBE vaccines during pregnancy and lactation has not been established. An individual risk-benefit assessment is required in these cases.

### **6.2 Availability of TBE vaccines in Canada**

The FSME-IMMUN® 0.5 mL vaccine has been approved for sale in Canada as of 3 February, 2005, and is available on the Canadian market. The distributor of FSME-IMMUN® in Canada is Baxter Corporation (Mississauga). The pediatric FSME vaccine and the Encepur® products are not licensed and not available in Canada.

Until one of the pediatric formulations is licensed in Canada, there are two options possible, namely to procure a European licensed pediatric product through the Special Access Program (SAP) or to use a half-dose of the adult FSME vaccine to immunize children < 16 years of age. If the latter option is used, the vaccinees and their parents should be advised that the distribution of antigen in the vaccine portions may not be even. The main concern is the possibility of inadequate protection against TBE if the administered vaccine portion contains insufficient antigen.

### **6.3 Testing for antibodies after TBE vaccination**

The EIA for IgG antibodies is a rapid and reliable test for TBE immunity. It is commonly used to assess immunity after an infection or vaccination<sup>(25)</sup>. A comparison of six commercial IgG ELISA kits suggests that they have generally high sensitivity (73% to 99%)<sup>(59)</sup>. However, there is extensive cross-reactivity with other flavivirus antibodies, such as West Nile fever, dengue, yellow fever, and Japanese encephalitis antibodies<sup>(25,60,61)</sup>. These cross-reactive antibodies do not neutralize TBEV and are not protective against TBE infections<sup>(60,61)</sup>. Therefore, when interpreting positive EIA results, consideration must be given to possible cross-reactivity with other flaviviruses. False-positive results can be minimized by taking a proper history of past flavivirus exposures and/or vaccinations. Alternatively, if available, a pre-vaccination EIA can establish a baseline, or a highly specific and sensitive neutralization test can be used<sup>(25,60,61)</sup>. The neutralization test, which measures the presence of TBE-specific neutralizing antibodies, is only available in specialized laboratories (Dr. H. Peters Dade Behring, Marburg, Germany: personal communication, 2002). In the absence of prior exposure to other flaviviruses, IgG EIA results for TBE correlate well with the results of the neutralization test<sup>(25,61,62)</sup>. According to Health Canada's Medical Devices Active Licence Listing (<http://www.mdall.ca>), there are no TBE serologic tests currently licensed for sale in Canada.

### **Déficits immunitaires**

Les personnes immunodéprimées peuvent répondre faiblement à la vaccination contre l'ET<sup>(56-58)</sup>. Si elles courent un risque d'ET, il peut être indiqué de déterminer leur réponse immunitaire après la série primaire en effectuant des tests sérologiques (si possible)<sup>(58)</sup> (voir Dosage des anticorps après la vaccination contre l'ET). Il n'existe aucune ligne directrice pour formuler des recommandations fondées sur les preuves concernant le moment où des épreuves sérologiques doivent être effectuées chez les sujets immunodéprimés.

### **Grossesse et lactation**

D'après les résumés des caractéristiques des vaccins FSME-IMMUN® et Encepur®, l'innocuité des vaccins contre l'ET durant la grossesse et la lactation n'a pas été établie. Une évaluation individuelle des avantages et des risques doit être effectuée dans chaque cas.

### **6.2 Accès aux vaccins contre l'ET au Canada**

La vente au Canada du vaccin FSME-IMMUN® 0,5 mL a été approuvée le 3 février 2005 et celui-ci est maintenant offert sur le marché canadien. Le distributeur de FSME-IMMUN® au Canada est Baxter Corporation (Mississauga). Le vaccin FSME pour enfants et les produits Encepur® ne sont pas homologués et ne sont pas vendus au Canada.

Jusqu'à ce qu'une des formulations pédiatriques soit homologuée au Canada, deux options sont possibles : se procurer un produit pour enfants homologué en Europe par le biais du Programme d'accès spécial (PAS) ou utiliser une demi-dose du vaccin FSME pour adultes afin d'immuniser les enfants de < 16 ans. Si la dernière option est retenue, on devrait informer les vaccinés et leurs parents que l'antigène peut ne pas être également distribué dans les fractions du vaccin. Le principal problème tient au risque de protection inadéquate contre l'ET si la fraction de vaccin administrée ne contient pas suffisamment d'antigène.

### **6.3 Dosage des anticorps après la vaccination contre l'ET**

Le dosage ELI pour les anticorps IgG est un test rapide et fiable pour détecter l'immunité contre l'ET. Il est couramment utilisé pour évaluer l'immunité après une infection ou la vaccination<sup>(25)</sup>. Une étude comparative de six trousse commerciales de dosage des IgG par la méthode ELISA semble indiquer qu'ils ont en général une sensibilité élevée (de 73 % à 99 %)<sup>(59)</sup>. Il existe cependant une grande réactivité croisée avec d'autres anticorps dirigés contre les flavivirus, notamment les virus responsables de la fièvre du Nil occidental, de la dengue, de la fièvre jaune et de l'encéphalite japonaise<sup>(25,60,61)</sup>. Ces anticorps ayant une activité croisée ne neutralisent pas le VET et ne confèrent pas de protection contre l'ET<sup>(60,61)</sup>. Ainsi, lorsqu'on interprète des résultats positifs à l'EIA, il faut tenir compte de la réactivité croisée possible avec d'autres flavivirus. Il est possible de réduire au minimum les résultats faussement positifs en recueillant soigneusement les antécédents d'exposition aux flavivirus ou de vaccination. Par ailleurs, si c'est possible, un dosage EIA avant la vaccination peut permettre d'établir le titre de base, ou une épreuve de neutralisation très spécifique et très sensible peut être utilisée<sup>(25,60,61)</sup>. L'épreuve de neutralisation, qui mesure la présence d'agents neutralisants spécifiques à l'ET, n'est effectuée que dans les laboratoires spécialisés (Dr. H. Peters Dade Behring, Marburg, Allemagne : communication personnelle, 2002). En l'absence d'exposition antérieure à d'autres flavivirus, les résultats du dosage EIA des IgG pour l'ET sont étroitement associés aux résultats de l'épreuve de neutralisation<sup>(25,61,62)</sup>. Selon la Liste des instruments médicaux homologués de Santé Canada (<http://www.mdall.ca>), aucun test sérologique de détection de l'ET n'a été homologué au Canada.

## 7. Recommendations

To identify travellers who are at risk of contracting the TBE virus, travel medicine professionals should consider the season of travel, travel itinerary, and the activities of the traveller.

- Season of travel: ticks are active from March to November.
- Itinerary: several referenced Web sites<sup>(5,6)</sup> indicate risk areas. Furthermore, tick activity should be considered at altitudes up to 1400 m (see Epidemiology)<sup>(10,11)</sup>.
- Activities: risk activities include fieldwork, biking, hiking or camping outdoors, particularly at the edge of forests, in parks or meadows, and where the countryside is moist and uncultivated, containing low brush and ground foliage (see Epidemiology).

Travellers meeting all of these criteria should be advised regarding prevention of tick bites, tick removal, and vaccination.

Table 3 presents the evidence-based categories for the strength and quality of evidence for the following recommendations<sup>(63)</sup>.

## 7. Recommandations

Pour identifier les voyageurs qui courent un risque de contracter le virus de l'ET, les professionnels de la médecine des voyages devraient prendre en considération la saison prévue pour le voyage, l'itinéraire suivi et les activités du voyageur.

- Saison du voyage : les tiques sont actives de mars à novembre.
- Itinéraire : plusieurs sites Web cités en référence<sup>(5,6)</sup> indiquent les zones à risque. De plus, on devrait tenir compte du fait que les tiques sont actives jusqu'à des altitudes de 1 400 m (voir Épidémiologie)<sup>(10,11)</sup>.
- Activités : au nombre des activités à risque, citons le travail sur le terrain, le cyclisme, la randonnée ou le camping en plein air, en particulier à la lisière de forêts, dans les parcs ou les prés et les séjours en campagne dans des endroits humides et non cultivés, où l'on retrouve des broussailles basses et du feuillage au sol (voir Épidémiologie).

Les voyageurs qui répondent à tous ces critères devraient recevoir des conseils concernant la prévention des piqûres de tiques, l'enlèvement des tiques et la vaccination.

Le tableau 3 présente les catégories fondées sur les preuves pour la fermeté et la qualité des preuves à l'appui des recommandations suivantes<sup>(63)</sup>.

**Table 3. Strength and quality of evidence summary sheet<sup>(63)</sup>**

**Tableau 3. Fermeté et qualité des preuves – tableau récapitulatif<sup>(63)</sup>**

Categories for the strength of each recommendation / Catégories relatives à la fermeté de chaque recommandation

Category/ Catégorie	Definition	Définition
A	Good evidence to support a recommendation for use.	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation.
B	Moderate evidence to support a recommendation for use.	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation.
C	Poor evidence to support a recommendation for or against use.	Preuves insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation.
D	Moderate evidence to support a recommendation against use.	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation.
E	Good evidence to support a recommendation against use.	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation.

Categories for the quality of evidence on which recommendations are made.  
Catégories relatives à la qualité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations.

Grade/ Classe	Definition	Définition
I	Evidence from at least one properly randomized, controlled trial.	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
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.	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	Evidence from opinions or respected authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.



## Environmental methods

- Grass around residences should be kept cut. (CIII)
- Wild animals should be kept away from residential areas. (CIII)
- Brush should be kept away from areas of human activity. (CIII)

## Prevention of tick-bites

- There is recent evidence that dark-coloured clothing may attract fewer ticks than light clothing<sup>(64)</sup>. (CI)
- Smoothly-woven clothing makes it more difficult for ticks to attach<sup>(27)</sup>. (BII)
- As much as possible, body parts should be covered by clothing. This includes taping the cuffs of pants or placing them inside footwear<sup>(27)</sup>. (BII)
- For maximal effectiveness (nearly 100% protection) DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) and permethrin on clothing should be used concurrently<sup>(25)</sup>. (AII)
- Body and clothing should be inspected for ticks during and/or after risk activities. (CIII)

## Personal preventive means after a tick bite has occurred

- Attached ticks should be removed by grasping the tick as close as possible to the skin with blunt curved forceps or tweezers and pulling steadily upward, without twisting or jerking<sup>(29)</sup>. (BIII)
- Alcohol, matches, or vaseline should not be used when removing ticks, since these methods can cause the tick to release an increased number of virus particles into the host<sup>(29)</sup>. (CIII)
- Handling of the tick with bare hands should be avoided, since tick fluids containing infectious agents may enter through breaks in the skin<sup>(29)</sup>. (CIII)
- The bite site should be disinfected after tick removal and hands should be washed with soap and water<sup>(29)</sup>. (CIII)
- The date of the tick bite and the onset of any symptoms should be documented. (CIII)
- A physician should be contacted if any signs of unusual illness occur within 28 days of a tick bite. (CIII)

## Primary prevention of TBE infection

- Unpasteurized milk and milk products should be avoided<sup>(2,19)</sup>. (AIII)
- Vaccination of adults and children with FSME-IMMUN® 0.5 mL and FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior respectively is safe and immunogenic (see Appendix 1). (AI)
- The vaccination of adults and children with Encepur® adults or Encepur® children respectively is safe and immunogenic<sup>(49,50)</sup>. (AI)
- Booster doses are recommended for persons at risk:
  - Following the accelerated schedule of Encepur® adults or Encepur® children, the first booster dose should be given 12 to 18 months after the primary series<sup>(31,32)</sup>. (CI)
  - The second booster dose of Encepur® may be given 3 years later, as recommended by the manufacturer. (CI). For adults < 60 years of age, see below.
  - Following the conventional vaccination schedule (Encepur®/FSME-IMMUN®), the first booster dose should be given 3 years after completion of the primary series<sup>(35)</sup>. (CII)
  - The time interval of booster vaccinations using the pediatric vaccines of FSME-IMMUN® or Encepur® has not been evaluated. The manufacturers recommend 3 year intervals. (CIII)
  - Adults < 60 years of age who have received at least one previous booster dose may be offered subsequent booster doses at 5-year intervals<sup>(31)</sup>. (AII)
  - Adults ≥ 60 years of age should continue to receive booster vaccinations at 3-year intervals<sup>(37,38)</sup>. (BII)
- FSME-IMMUN® and Encepur® vaccines are interchangeable<sup>(35,36)</sup>. (AII)
- Persons with anaphylactic reactions to eggs should be closely monitored, and emergency treatment should be kept available during vaccination with either FSME-IMMUN® or Encepur® vaccines. (CIII)
- Immunosuppressed persons should consider serologic testing (where available) to determine the effectiveness of the primary series<sup>(54,55)</sup>. (CIII)
- Pregnant or breast-feeding women should receive a risk-benefit assessment regarding the administration of TBE vaccine. (CIII)
- Until one of the pediatric formulations is licensed in Canada or is made available through the SAP, it may be reasonable to use a half-dose of the adult FSME vaccine to immunize children < 16 years of age. The possibility of uneven antigen distribution in the split doses, possibly resulting in inadequate immune protection, has to be addressed. (CIII)

## Serology

- Past infections with or vaccinations against other flaviviruses must be taken into consideration in the interpretation of TBE EIA results<sup>(25)</sup>. (AII)
- In the absence of a previous flavivirus infection or vaccination, EIA results are highly correlated with those of the neutralization test<sup>(61)</sup>. (AII)

## Méthodes environnementales

- L'herbe autour des résidences devrait être coupée. (CIII)
- Les animaux sauvages devraient être maintenus à l'écart des zones résidentielles. (CIII)
- Il ne devrait pas y avoir de broussailles dans les zones d'activité humaine. (CIII)

## Prévention des piqûres de tiques

- Des données récentes montrent que les vêtements de couleurs foncées peuvent moins attirer les tiques que les vêtements de couleurs claires<sup>(64)</sup>. (CI)
- Il est plus difficile pour les tiques de se fixer aux vêtements en tissu souple<sup>(27)</sup>. (BII)
- Dans la mesure du possible, les parties du corps devraient être recouvertes par des vêtements. Le bas des pantalons devrait notamment être fermé avec du ruban adhésif ou glissé dans les chaussettes<sup>(27)</sup>. (BII)
- Pour une efficacité maximale (protection de près de 100 %), le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide) et la perméthrine sur les vêtements devraient être utilisés en même temps<sup>(25)</sup>. (AII)
- On devrait vérifier la présence de tiques sur son corps ou ses vêtements durant et (ou) après les activités à risque. (CIII)

## Moyens de prévention personnels après un piqûre de tique

- Pour retirer la tique de la peau, il convient de saisir la tique le plus près possible de la peau en utilisant une pince à bout arrondi ou une pince à épiler et en tirant d'un mouvement constant vers le haut, sans rotation ni secousse<sup>(29)</sup>. (BIII)
- Il faut pas utiliser d'alcool, d'allumettes ni de vaseline pour retirer une tique, car celle-ci pourrait régurgiter un nombre accru de particules du virus dans l'hôte<sup>(29)</sup>. (CIII)
- Il faut éviter de manipuler la tique à mains nues, vu que les liquides porteurs d'agents infectieux libérés par la tique peuvent pénétrer par des lésions de la peau<sup>(29)</sup>. (CIII)
- Il faut désinfecter la zone piquée après avoir retiré la tique et se laver les mains à l'eau savonneuse<sup>(29)</sup>. (CIII)
- Il faut consigner la date de la piqûre de tique et la date d'apparition de tout symptôme. (CIII)
- On devrait communiquer avec un médecin si des signes de maladie inhabituels apparaissent dans les 28 jours suivant une piqûre de tique. (CIII)

## Prévention primaire de l'infection par le VET

- Il faut éviter le lait et les produits laitiers non pasteurisés<sup>(2,19)</sup>. (AIII)
- Le vaccin pour adultes et pour enfants (FSME-IMMUN® 0.5 mL et FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior) est sûr et immunogène (voir annexe 1). (AI)
- L'administration aux adultes et aux enfants du vaccin Encepur® pour adultes ou Encepur® pour enfants, respectivement, est sûr et immunogène<sup>(49,50)</sup>. (AI)
- Il est recommandé l'administrer des doses de rappel aux personnes à risque :
  - Une fois terminé le calendrier accéléré de vaccination avec Encepur® pour adultes ou Encepur® pour enfants, la première dose de rappel devrait être donnée de 12 à 18 mois après la série primaire<sup>(31,32)</sup>. (CI)
  - La deuxième dose de rappel d'Encepur® peut être administrée 3 ans plus tard, suivant les recommandations du fabricant. (CI). Pour les adultes de < 60 ans, voir les recommandations ci-dessous.
  - À la suite du calendrier de vaccination classique (Encepur®/FSME-IMMUN®), la première dose de rappel devrait être administrée 3 ans après la fin de la série primaire<sup>(35)</sup>. (CII)
  - L'intervalle entre les doses de rappel des vaccins FSME-IMMUN® ou Encepur® pour enfants n'a pas été évalué. Les fabricants recommandent un intervalle de 3 ans. (CIII)
  - Les adultes de < 60 ans qui ont reçu au moins une dose de rappel peuvent se voir offrir une autre dose de rappel à 5 ans d'intervalle<sup>(31)</sup>. (AII)
  - Les adultes de ≥ 60 ans devraient continuer de recevoir des doses de rappel à 3 ans d'intervalle<sup>(37,38)</sup>. (BII)
- Le vaccin FSME-IMMUN® et Encepur® sont interchangeables<sup>(35,36)</sup>. (AII)
- Les personnes qui présentent des réactions anaphylactiques aux oeufs devraient faire l'objet d'une surveillance étroite et un traitement d'urgence devrait être accessible durant l'administration des vaccins FSME-IMMUN® ou Encepur®. (CIII)
- Les personnes immunodéprimées devraient envisager de subir un test sérologique (si possible) pour déterminer l'efficacité de la série primaire<sup>(54,55)</sup>. (CIII)
- Les femmes enceintes ou qui allaitent devraient subir une évaluation des avantages et des risques de la vaccination contre l'ET. (CIII)
- Jusqu'à ce qu'une des formulations pédiatriques soit homologuée au Canada ou soit disponible par le biais du PAS, il peut être raisonnable d'utiliser une demi-dose du vaccin FSME pour adultes en vue d'immuniser les enfants de < 16 ans. Il faut tenir compte de la possibilité d'une distribution inégale des antigènes dans les doses fractionnées, ce qui pourrait ne pas assurer une protection adéquate. (CIII)

## Sérologie

- Il faut tenir compte des infections antérieures ou des vaccinations contre d'autres flaviviruses lorsqu'on interprète les résultats de l'EIA concernant l'ET<sup>(25)</sup>. (AII)
- En l'absence d'une infection antérieure par un flavivirus ou d'une vaccination, les résultats de l'EIA sont étroitement corrélés avec les résultats de l'épreuve de neutralisation<sup>(61)</sup>. (AII)

## Expiration

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

## Acknowledgements

CATMAT gratefully acknowledges the assistance in the preparation of this statement from Dr. Michael Bröker, Chiron Vaccines, Marburg; Dr. Eva Maria Poellabauer, Baxter Bioscience, Vienna; Dr. Jochen Süß, Nat. Ref.-Lab., Tick-borne Diseases, Federal Research Centre for Virus Diseases in Animals, Jena, Germany.

## References

1. Heinz FX. *Molecular aspects of TBE virus research*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/3-S1/10.
2. Süß J. *Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/19-S1/35.
3. Bröker M, Gniel D. *New foci of tick-borne encephalitis virus in Europe: Consequences for travellers from abroad*. Travel Med and Infect Dis 2003;1:181-4.
4. Kaiser R. *Frühsommermeningoencephalitis und Lyme Borreliosis-Prävention vor und nach Zeckenstich*. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:847-53.
5. International Scientific Working Group on TBE. URL: <<http://www.tbe-info.com/>> Date of access: September 2005.
6. *Tickborne encephalitis in Europe: Basic information, country by country*. Eurosurveillance Weekly 2004;8(29):2-6. URL: <<http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040715.asp>>.
7. Süß J, Schrader C, Abel U et al. *Annual and seasonal variation of tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalence in ticks in selected hot spot areas in Germany using a nRT-PCR: Results from 1997 and 1998*. Zentralbl Bakteriol 1999;289:564-78.
8. Tsai TF. *Flaviviruses (Yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis)*. In: Mandell JL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000;1714-36.
9. *European concerted action on Lyme borreliosis*. URL: <[http://www.oeghmp.at/eucalb/biology\\_index.html](http://www.oeghmp.at/eucalb/biology_index.html)>. Date of access: August 2005.
10. Walder G, Dierich MP, Würzner R. *First documented case with the tick-borne encephalitis virus in Vorarlberg, Austria*. Wien Klin Wochenschr 2001;113:454-8.
11. Daniel M, Danielová V, Kriz B et al. *Shift of the tick **Ixodes ricinus** and tick-borne encephalitis to higher altitudes in Central Europe*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:327-8.
12. Bormane A, Lucenko I, Duks A et al. *Vectors of tick-borne diseases and epidemiological situation in Latvia in 1993-2002*. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl 37):36-47.
13. Oehme R, Hartelt K, Backe H et al. *Foci of tick-borne diseases in Southwest Germany*. Int J Med Microbiol 2002;291(Suppl 33):22-9.

## Expiration

Le présent document sera mis à jour tous les 4 ans ou lorsque de nouveaux renseignements seront disponibles.

## Remerciements

Le CCMTMV tient à souligner l'aide apportée à la rédaction de la présente déclaration par les personnes suivantes : D<sup>r</sup> Michael Bröker, Chiron Vaccines, Marburg; D<sup>re</sup> Eva Maria Poellabauer, Baxter Bioscience, Vienne; D<sup>r</sup> Jochen Süß, Nat. Ref. Lab., Tick-borne Diseases, Federal Research Centre for Virus Diseases in Animals, Jena, Allemagne.

## Références

1. Heinz FX. *Molecular aspects of TBE virus research*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/3-S1/10.
2. Süß J. *Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/19-S1/35.
3. Bröker M, Gniel D. *New foci of tick-borne encephalitis virus in Europe: Consequences for travellers from abroad*. Travel Med and Infect Dis 2003;1:181-4.
4. Kaiser R. *Frühsommermeningoencephalitis und Lyme Borreliosis-Prävention vor und nach Zeckenstich*. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:847-53.
5. International Scientific Working Group on TBE. URL: <<http://www.tbe-info.com/>> Date of access: September 2005.
6. *Tickborne encephalitis in Europe: Basic information, country by country*. Eurosurveillance Weekly 2004;8(29):2-6. URL: <<http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040715.asp>>.
7. Süß J, Schrader C, Abel U et coll. *Annual and seasonal variation of tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalence in ticks in selected hot spot areas in Germany using a nRT-PCR: Results from 1997 and 1998*. Zentralbl Bakteriol 1999;289:564-78.
8. Tsai TF. *Flaviviruses (Yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis)*. Dans : Mandell JL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 5<sup>e</sup> éd. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000;1714-36.
9. *European concerted action on Lyme borreliosis*. URL: <[http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/biology\\_index.html](http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/biology_index.html)>. Date of access: August 2005.
10. Walder G, Dierich MP, Würzner R. *First documented case with the tick-borne encephalitis virus in Vorarlberg, Austria*. Wien Klin Wochenschr 2001;113:454-8.
11. Daniel M, Danielová V, Kriz B et coll. *Shift of the tick **Ixodes ricinus** and tick-borne encephalitis to higher altitudes in Central Europe*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:327-8.
12. Bormane A, Lucenko I, Duks A et coll. *Vectors of tick-borne diseases and epidemiological situation in Latvia in 1993-2002*. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl 37):36-47.
13. Oehme R, Hartelt K, Backe H et coll. *Foci of tick-borne diseases in Southwest Germany*. Int J Med Microbiol 2002;291(Suppl 33):22-9.

14. Han X, Aho M, Vene S et al. *Studies on TBE epidemiology in Finland (and Lithuania)*. Extended abstract. Int J Med Microbiol 2002;291(Suppl 33):48-9.
  15. Kristiansen K. *TBE in Denmark – in particular on Bornholm*. Extended abstract. Int J Med Microbiol 2002;291(Suppl 33):62-3.
  16. Kunze U, Bernhard G, Böhm G et al. *Frühsommer-meningo-encephalitis (FSME) und FSME-Schutzimpfung: Status 2000*. Wiener Med Wochenschr 2000;150:103-8.
  17. Kunz C. *TBE vaccination and the Austrian experience*. Vaccine 2003;21:S1/50-S1/55.
  18. Nuttall PA. *Pathogen-tick-host interactions: Borrelia burgdorferi and TBE virus*. Zentralbl Bacteriol 1999;289:492-505.
  19. Labuda M, Kozuch O, Lys J. *Tickborne encephalitis virus natural foci in Slovakia: ticks, rodents, and ... goats*. In: Süß J, Kahl O, eds. *4<sup>th</sup> International Potsdam Symposium on Tick-borne Diseases: Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis, 1997 Feb 21-22, Potsdam, Germany*. Lengerich: Pabst Science Publishers, 1997;34-46.
  20. Robert Koch Institute. *Frühsommer-meningoenzephalitis (FSME)*. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten-Merkblätter für Ärzte. URL: <[http://www.rki.de/clin\\_011/nn\\_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Mbl\\_FSME.html](http://www.rki.de/clin_011/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_FSME.html)>. Date of access: August 2005.
  21. Kaiser R. *The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in Southern Germany 1994-98. A prospective study of 656 patients*. Brain 1999;122:2067-78.
  22. Dumpis U, Crook D, Oksi J. *Tick-borne encephalitis*. Clin Infect Dis 1999;28:882-90.
  23. Kaiser R. *Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease*. Int J Med Microbiol 2002;291(Suppl 33):58-61.
  24. Kaiser R, Vollmer H, Schmidtke K et al. *Verlauf und Prognose der FSME*. Nervenarzt 1997;68:324-30.
  25. Holzmann H. *Diagnosis of tick-borne encephalitis*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/36-S1/40.
  26. Young D, Evans SR. *Safety and efficacy of DEET and permethrin in the prevention of arthropod attack*. Mil Med 1998;163:324-30.
  27. Schreck CE, Snoddy EL, Spielman A. *Pressurized sprays of permethrin or DEET on military clothing for personal protection against Ixodes dammini (Acari: Ixodidae)*. J Med Entomol 1986;23:396-9.
  28. Evans SR, Korch GW, Lawson MA. *Comparative field evaluation of permethrin and DEET-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari)*. J Med Entomol 1990;27:829-34.
  29. Needham GR. *Evaluation of five popular methods for tick removal*. Pediatrics 1985;75:997-1002.
  30. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *Statement on personal protective measures to prevent the bites of arthropods*. CCDR 2005;31(ACS-4):1-20.
  31. Robert Koch Institute. *Risikogebiete der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) in Deutschland*. Epidemiologisches Bulletin 2002;26(28 June):212-15. URL: <<http://www.rki.de/>>.
14. Han X, Aho M, Vene S et coll. *Studies on TBE epidemiology in Finland (and Lithuania)*. Extended abstract. Int J Med Microbiol 2002;291(Suppl 33):48-9.
  15. Kristiansen K. *TBE in Denmark – in particular on Bornholm*. Extended abstract. Int J Med Microbiol 2002;291(Suppl 33):62-3.
  16. Kunze U, Bernhard G, Böhm G et coll. *Frühsommer-meningo-encephalitis (FSME) und FSME-Schutzimpfung: Status 2000*. Wiener Med Wochenschr 2000;150:103-8.
  17. Kunz C. *TBE vaccination and the Austrian experience*. Vaccine 2003, 21:S1/50-S1/55.
  18. Nuttall PA. *Pathogen-tick-host interactions: Borrelia burgdorferi and TBE virus*. Zentralbl Bacteriol 1999;289:492-505.
  19. Labuda M, Kozuch O, Lys J. *Tickborne encephalitis virus natural foci in Slovakia: ticks, rodents, and ... goats*. Dans : Süß J, Kahl O, eds. *4<sup>th</sup> International Potsdam Symposium on Tick-borne Diseases: Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis, 1997 Feb 21-22, Potsdam, Germany*. Lengerich: Pabst Science Publishers, 1997;34-46.
  20. Robert Koch Institute. *Frühsommer-meningoenzephalitis (FSME)*. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten-Merkblätter für Ärzte. URL: <[http://www.rki.de/clin\\_011/nn\\_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Mbl\\_FSME.html](http://www.rki.de/clin_011/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_FSME.html)>. Date of access: August 2005.
  21. Kaiser R. *The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in Southern Germany 1994-98. A prospective study of 656 patients*. Brain 1999;122:2067-78.
  22. Dumpis U, Crook D, Oksi J. *Tick-borne encephalitis*. Clin Infect Dis 1999;28:882-90.
  23. Kaiser R. *Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease*. Int J Med Microbiol 2002;291(Suppl 33):58-61.
  24. Kaiser R, Vollmer H, Schmidtke K et coll. *Verlauf und Prognose der FSME*. Nervenarzt 1997;68:324-30.
  25. Holzmann H. *Diagnosis of tick-borne encephalitis*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/36-S1/40.
  26. Young D, Evans SR. *Safety and efficacy of DEET and permethrin in the prevention of arthropod attack*. Mil Med 1998;163:324-30.
  27. Schreck CE, Snoddy EL, Spielman A. *Pressurized sprays of permethrin or DEET on military clothing for personal protection against Ixodes dammini (Acari: Ixodidae)*. J Med Entomol 1986;23:396-9.
  28. Evans SR, Korch GW, Lawson MA. *Comparative field evaluation of permethrin and DEET-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari)*. J Med Entomol 1990;27:829-34.
  29. Needham GR. *Evaluation of five popular methods for tick removal*. Pediatrics 1985;75:997-1002.
  30. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). *Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes*. RMTC 2005; 31(DCC-4):1-20.
  31. Robert Koch Institute. *Risikogebiete der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) in Deutschland*. Epidemiologisches Bulletin 2002;26:212-15. URL: <[http://www.rki.de/clin\\_006/nn\\_226622/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/2006\\_\\_node.html\\_nnn=true](http://www.rki.de/clin_006/nn_226622/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/2006__node.html_nnn=true)>

32. Kollaritsch H, Kreijs GJ, Mutz I et al. *A new generation of TBE vaccines: Encepur® children and Encepur® adults*. New Drugs Statement. Int J Postgrad Train Med 2002;19:1-12.
33. Barrett PN, Schober-Bendixen S, Ehrlich HJ. *History of TBE vaccines*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/41-S1/49.
34. Heinz FX. *Molecular aspects of TBE virus research*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/3-S1/10.
35. Ecker M, Allison SL, Meixner T et al. *Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia*. J Gen Virol 1999;80:179-85.
36. Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O et al. *Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation*. Vaccine 2004;23:427-34.
37. Oberster Sanitätsrat. *Impfplan 2006 Österreich*. Vienna: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, 2004. URL: <<http://www.bmgf.gv.at/cms/site/detail.htm?thema=CH0016&doc=CMS1038913010412>>.
38. Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O et al. *Protective immunity following vaccination against tick-borne-encephalitis: Antibody persistence longer than expected?* Vaccine 2004;22:2743-9.
39. Löw-Baselli A, Fritsch S, Pavlova BG et al. *Safety and immunogenicity of FSME-IMMUN® "new" vs. Encepur® in adult*. Abstract. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl 37):128-9.
40. Ehrlich HJ, Löw-Baselli A, Poellabauer EM et al. *Randomized, phase II, multicenter dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine in children: evaluation of safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® "new"*. Abstract. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl)37:126-7.
41. Hofmann H, Haschke F, Popow C et al. *Verkürzung des Intervalls bei FSME-Impfung bei asthmakranken Kindern*. Wiener Klin Wochenschr 1981;93:358-60.
42. Grzeszczuk A, Sokolewicz-Bobrowska E, Prokopowicz D. *Adverse reactions to tick-borne encephalitis vaccine: FSME-IMMUN®*. Infection 1998;26:385-8.
43. Hofmann H. *Muß nach FSME-Impfung mit dem Auftreten neurologischer Störungen gerechnet werden?* Übersichten 1995:509-15.
44. Goerre S, Kesselring J, Hartmann K et al. *Neurologische Nebenwirkungen nach Impfung gegen die Frühsommer-Meningo-enzephalitis*. Schweiz Med Wochenschr 1993;123:654-7.
45. Zent O. *Clinical evaluation of polygeline-free TBE vaccines for children, adolescents and adults*. In: Chiron Behring, eds. *Tick-borne encephalitis in Europe – a new generation of vaccines. Abstracts and studies of the Siena Conference, 2001, Sept 30-Oct 2, Siena, Italy*. Marburg: Chiron Behring; 2001;9-10.
46. Bock HL, Klockmann U, Jüngst C et al. *A new vaccine against tick-borne encephalitis: Initial trial in man including a dose-response study*. Vaccine 1990;8:22-4.
47. Harabacz I, Bock H, Jüngst Ch et al. *A randomized phase II study of a new tick-borne encephalitis vaccine using three different doses and two immunization regimens*. Vaccine 1992;10:145-50.
48. Girgsdies OE, Rosenkranz G. *Tick-borne encephalitis: Development of a paediatric vaccine. A controlled randomized, double-blind and multicentre study*. Vaccine 1996;14:1421-8.
32. Kollaritsch H, Kreijs GJ, Mutz I et coll. *A new generation of TBE vaccines: Encepur® children and Encepur® adults*. New Drugs Statement. Int J Postgrad Train Med 2002;19:1-12.
33. Barrett PN, Schober-Bendixen S, Ehrlich HJ. *History of TBE vaccines*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/41-S1/49.
34. Heinz FX. *Molecular aspects of TBE virus research*. Vaccine 2003;21(Suppl 1):S1/3-S1/10.
35. Ecker M, Allison SL, Meixner T et coll. *Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia*. J Gen Virol 1999;80:179-85.
36. Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O et coll. *Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation*. Vaccine 2004;23:427-34.
37. Oberster Sanitätsrat. *Impfplan 2006 Österreich*. Vienna: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, 2004. URL: <<http://www.bmgf.gv.at/cms/site/detail.htm?thema=CH0016&doc=CMS1038913010412>>.
38. Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O et coll. *Protective immunity following vaccination against tick-borne-encephalitis: Antibody persistence longer than expected?* Vaccine 2004;22:2743-9.
39. Löw-Baselli A, Fritsch S, Pavlova BG et coll. *Safety and immunogenicity of FSME-IMMUN® "new" vs. Encepur® in adult*. Abstract. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl 37):128-9.
40. Ehrlich HJ, Löw-Baselli A, Poellabauer EM et coll. *Randomized, phase II, multicenter dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine in children: evaluation of safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® "new"*. Abstract. Int J Med Microbiol 2004; 293(Suppl)37:126-7.
41. Hofmann H, Haschke F, Popow C et coll. *Verkürzung des Intervalls bei FSME-Impfung bei asthmakranken Kindern*. Wiener Klin Wochenschr 1981;93:358-60.
42. Grzeszczuk A, Sokolewicz-Bobrowska E, Prokopowicz D. *Adverse reactions to tick-borne encephalitis vaccine: FSME-IMMUN®*. Infection 1998;26:385-8.
43. Hofmann H. *Muß nach FSME-Impfung mit dem Auftreten neurologischer Störungen gerechnet werden?* Übersichten 1995:509-15.
44. Goerre S, Kesselring J, Hartmann K et coll. *Neurologische Nebenwirkungen nach Impfung gegen die Frühsommer-Meningo-enzephalitis*. Schweiz Med Wochenschr 1993;123:654-7.
45. Zent O. *Clinical evaluation of polygeline-free TBE vaccines for children, adolescents and adults*. Dans : Chiron Behring, eds. *Tick-borne encephalitis in Europe – a new generation of vaccines. Abstracts and studies of the Siena Conference, 2001, Sept 30-Oct 2, Siena, Italy*. Marburg: Chiron Behring; 2001;9-10.
46. Bock HL, Klockmann U, Jüngst C et coll. *A new vaccine against tick-borne encephalitis: Initial trial in man including a dose-response study*. Vaccine 1990;8:22-4.
47. Harabacz I, Bock H, Jüngst Ch et coll. *A randomized phase II study of a new tick-borne encephalitis vaccine using three different doses and two immunization regimens*. Vaccine 1992;10:145-50.
48. Girgsdies OE, Rosenkranz G. *Tick-borne encephalitis: Development of a paediatric vaccine. A controlled randomized, double-blind and multicentre study*. Vaccine 1996;14:1421-8.



49. Zent O, Beran J, Jilg W et al. *Clinical evaluation of a polygeline-free tick-borne encephalitis vaccine for adolescents and adults*. Vaccine 2003;21:738-41.
50. Zent O, Banzhoff A, Hilbert AK et al. *Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer*. Vaccine 2003;21:3584-92.
51. Zent O, Jilg W, Plentz A et al. *Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule*. Vaccine 2003;21:4615-60.
52. Zent O, Schwarz TF, Plentz A et al. *TBE booster immunization in adults – first experience with a new tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer*. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl 37):134-8.
53. Beran J, Chlibek R, Douda P et al. *Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with ENCEPUR® using the rapid vaccination schedule*. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl 37):130-3.
54. Zent O, Plentz A, Schwarz et al. *TBE booster immunization according to the rapid immunization schedule: Are 3-year booster intervals really necessary?* Vaccine 2004;23:312-5.
55. Kunz C, Hofmann H, Dippe H. *Die FSME-Impfung, eine Maßnahme der Vorsorgemedizin mit hoher Akzeptanz in Österreich*. Wien Med Wochenschr 1991;141:273-6.
56. Zielinski CC, Stuller I, Dorner F et al. *Impaired primary, but not secondary, immune response in breast cancer patients under adjuvant chemotherapy*. Cancer 1986;58:1648-52.
57. Wolf HM, Pum M, Jäger R et al. *Cellular and humoral immune responses in haemophiliacs after vaccination against tick-borne encephalitis*. Br J Haematol 1992;82:374-83.
58. Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J et al. *Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients*. Vaccine 1999;17:867-74.
59. Niedrig M, Vaisviliene D, Teichmann A et al. *Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies*. J Clin Virol 2001;20:179-82.
60. Kaiser R, Neumann-Haefelin D, Hartmann J et al. *Impfung gegen FSME. Wie lange hält der Impfschutz und was bringt die Antikörperbestimmung zur Überprüfung der Immunitätslage?* Z Allg Med 1999;75:373-4.
61. Holzmann H, Kundi M, Stiasny K et al. *Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis*. J Med Virol 1996;48:102-7.
62. Holzmann H. *Pitfalls in modern TBE sero-diagnosis*. Zentralbl Bakteriologie 1999;289:548-9.
63. Macpherson DW. *Evidence-based medicine*. CCCR 1994;20(17):145-7.
64. Stjernberg L, Berglund J. *Detecting ticks on light versus dark clothing*. Scand J Inf Dis 2005;37:361-4.
49. Zent O, Beran J, Jilg W et coll. *Clinical evaluation of a polygeline-free tick-borne encephalitis vaccine for adolescents and adults*. Vaccine 2003;21:738-41.
50. Zent O, Banzhoff A, Hilbert AK et coll. *Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer*. Vaccine 2003;21:3584-92.
51. Zent O, Jilg W, Plentz A et coll. *Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule*. Vaccine 2003;21:4615-60.
52. Zent O, Schwarz TF, Plentz A et coll. *TBE booster immunization in adults – first experience with a new tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer*. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl 37):134-8.
53. Beran J, Chlibek R, Douda P et coll. *Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with ENCEPUR® using the rapid vaccination schedule*. Int J Med Microbiol 2004;293(Suppl 37):130-3.
54. Zent O, Plentz A, Schwarz et coll. *TBE booster immunization according to the rapid immunization schedule: Are 3-year booster intervals really necessary?* Vaccine 2004;23:312-5.
55. Kunz C, Hofmann H, Dippe H. *Die FSME-Impfung, eine Maßnahme der Vorsorgemedizin mit hoher Akzeptanz in Österreich*. Wien Med Wochenschr 1991;141:273-6.
56. Zielinski CC, Stuller I, Dorner F et coll. *Impaired primary, but not secondary, immune response in breast cancer patients under adjuvant chemotherapy*. Cancer 1986;58:1648-52.
57. Wolf HM, Pum M, Jäger R et coll. *Cellular and humoral immune responses in haemophiliacs after vaccination against tick-borne encephalitis*. Br J Haematol 1992;82:374-83.
58. Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J et coll. *Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients*. Vaccine 1999;17:867-74.
59. Niedrig M, Vaisviliene D, Teichmann A et coll. *Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies*. J Clin Virol 2001;20:179-82.
60. Kaiser R, Neumann-Haefelin D, Hartmann J et coll. *Impfung gegen FSME. Wie lange hält der Impfschutz und was bringt die Antikörperbestimmung zur Überprüfung der Immunitätslage?* Z Allg Med 1999;75:373-4.
61. Holzmann H, Kundi M, Stiasny K et coll. *Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis*. J Med Virol 1996;48:102-7.
62. Holzmann H. *Pitfalls in modern TBE sero-diagnosis*. Zentralbl Bakteriologie 1999;289:548-9.
63. Macpherson DW. *Une approche de la médecine fondée sur les preuves*. RMTC 1994;20(17):145-7.
64. Stjernberg L, Berglund J. *Detecting ticks on light versus dark clothing*. Scand J Inf Dis 2005;37:361-4.

## APPENDIX 1

Immunogenicity and safety studies involving the vaccines FSME-IMMUN® 0.5 mL and FSME-IMMUN® 0.25 mL Junior, sponsored by Baxter Vaccines AG.

## ANNEXE 1

Études sur l'immunogénéicité et l'innocuité des vaccins FSME-IMMUN® 0,5 mL et FSME-IMMUN® 0,25 mL Junior, commanditées par Baxter Vaccines AG.

	<b>Clinical trials involving adults</b>	<b>Essais cliniques portant sur des adultes</b>
# 062	István L. <i>Double blind study for the investigation of the immunogenicity of a new TBE vaccine.</i> Study IMAG-062; unpublished work, Immuno AG Vienna 1997.	István L. <i>Double blind study for the investigation of the immunogenicity of a new TBE vaccine.</i> Study IMAG-062; unpublished work, Immuno AG Vienna 1997.
#201	De Bruyn S. <i>Double-blind, randomized, dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® "New" in healthy volunteers aged 16 to 65 years.</i> Study 201; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2002.	De Bruyn S. <i>Double-blind, randomized, dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® "New" in healthy volunteers aged 16 to 65 years.</i> Study 201; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2002.
#202	De Bruyn S. <i>Open follow-up phase II study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three antigen concentrations of FSME-IMMUN® "New" in healthy volunteers aged 16 to 65 years.</i> Study 202; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2002.	De Bruyn S. <i>Open follow-up phase II study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three antigen concentrations of FSME-IMMUN® "New" in healthy volunteers aged 16 to 65 years.</i> Study 202; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2002.
#208	Konior R. <i>Single-blind, randomized, multicenter comparison of FSME-IMMUN® "New" and Encepur®: safety and tolerability of two vaccinations in healthy volunteers aged 16 to 65 years.</i> Study 208; unpublished work, Baxter Vaccine AG, Vienna 2002.	Konior R. <i>Single-blind, randomized, multicenter comparison of FSME-IMMUN® "New" and Encepur®: safety and tolerability of two vaccinations in healthy volunteers aged 16 to 65 years.</i> Study 208; unpublished work, Baxter Vaccine AG, Vienna 2002.
	<b>Clinical trials involving children</b>	<b>Essais cliniques portant sur des enfants</b>
#199	Behre U. <i>Double-blind, randomized, multicentre dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® "New" in healthy volunteers aged 1 to 6 years.</i> Study 199; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2002.	Behre U. <i>Double-blind, randomized, multicentre dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® "New" in healthy volunteers aged 1 to 6 years.</i> Study 199; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2002.
#205	Behre U. <i>Double-blind, randomized, multicentre dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® "New" in healthy volunteers aged 6 to 16 years.</i> Study 205; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2002.	Behre U. <i>Double-blind, randomized, multicentre dose-finding study to investigate the safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-IMMUN® "New" in healthy volunteers aged 6 to 16 years.</i> Study 205; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2002.
#206	Behre U. <i>Follow-up study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three different antigen concentrations of FSME-IMMUN® "NEW" in children aged 1 to 6 years.</i> Study 206; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2004.	Behre U. <i>Follow-up study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three different antigen concentrations of FSME-IMMUN® "NEW" in children aged 1 to 6 years.</i> Study 206; unpublished work, Baxter Vaccine AG Vienna 2004.
#207	Behre U. <i>Follow-up study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three different antigen concentrations of FSME-IMMUN® "NEW" in children aged 6 to 16 years.</i> Study 207; unpublished work, Baxter Vaccine AG 2004.	Behre U. <i>Follow-up study to investigate the safety and immunogenicity of a third vaccination with three different antigen concentrations of FSME-IMMUN® "NEW" in children aged 6 to 16 years.</i> Study 207; unpublished work, Baxter Vaccine AG 2004.
#209	Konior R. <i>Open-label safety study of FSME-IMMUN® New in healthy children and adolescents aged 1 to 15 years.</i> Study 209; unpublished work, Baxter Vaccine AG 2003.	Konior R. <i>Open-label safety study of FSME-IMMUN® New in healthy children and adolescents aged 1 to 15 years.</i> Study 209; unpublished work, Baxter Vaccine AG 2003.

--	--

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. The Public Health Agency of 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. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Centre of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin  
Editor-in-Chief  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

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

Annual subscription: \$110 (plus applicable taxes) in Canada; \$147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41190522

© Minister of Health 2006

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. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenue 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. Pour acheter des copies du RMTC ou des suppléments au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin  
Rédactrice en chef  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à  
Rédactrice en chef  
Agence de santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
multimédias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :  
Association médicale canadienne  
Centre des services aux membres  
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6  
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555  
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 \$ (et frais connexes) au Canada; 147 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41190522

© Ministre de la Santé 2006