

CCDR • RMTC

1 April 2003 • Volume 29 • ACS-2-3

le 1^{er} avril 2003 • Volume 29 • DCC-2-3

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

- ACS-2 — Immunization recommendations for cochlear implant recipients 1
- ACS-3 — Travel statement on jet lag 4

Contenu du présent numéro :

- DCC-2 — Recommandations à l'égard de la vaccination des porteurs d'un implant cochléaire 1
- DCC-3 — Syndrome du décalage horaire 4

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)*†

IMMUNIZATION RECOMMENDATIONS FOR COCHLEAR IMPLANT RECIPIENTS

Background

In July 2002, Health Canada became aware of a possible association between receipt of a cochlear implant and development of bacterial meningitis. At that time, approximately 30 cases had been reported in Europe and the United States, and one case had been reported in Canada. As of 17 October, 2002, the Food and Drug Administration was aware of 91 reports of meningitis in patients with cochlear implants worldwide, 17 (19%) of which were fatal. Laboratory results are available for 23 of the 52 U.S. cases: 16 were positive for *Streptococcus pneumoniae*, four for *Haemophilus influenzae* (type not available), two for viridans group streptococci, and one for *Escherichia coli*⁽¹⁾.

Worldwide, there are three manufacturers of cochlear implants, all of whom have reported cases of bacterial meningitis in their implant recipients. More than 60% of international cases had received cochlear implants from one specific manufacturer, Advanced Bionics Corporation. When the problem was first recognized in Canada, two manufacturers were licensed to sell cochlear implants: Advanced Bionics Corporation (licensed in 1994) and Cochlear Corporation (licensed in 1987). A third manufacturer, Med-EL Corporation, became licensed in October 2002. In late July 2002, Advanced Bionics Corporation conducted a worldwide, voluntary recall of their cochlear implant product. In Canada, this occurred on July 26, 2002.

* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. A. King (Executive Secretary), J. Rendall (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. B. Tan, A. Zierler.
Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. A. Gruslin (SOGC), Dr. V. Lentini (DND), Dr. R. Massé (CCMOH), Dr. A. McCarthy (CIDS), K. Pielak (CNCI), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC).
Ex-Officio Representatives: Dr. M. Dawar (FNIH), Drs. H. Rode and A. Klein (BREC), Dr. T. Tam (CIDPC).

† This statement was prepared by Dr. S. Deeks and S. Squires, and approved by NACI.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

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

RECOMMANDATIONS À L'ÉGARD DE LA VACCINATION DES PORTEURS D'UN IMPLANT COCHLÉAIRE

Contexte

En juillet 2002, Santé Canada a été informé d'une association possible entre le port d'implants cochléaires et la survenue d'une méningite bactérienne. Environ 30 cas avaient alors été déclarés en Europe et aux États-Unis, et un seul au Canada. Au 17 octobre 2002, la Food and Drug Administration avait recensé à l'échelle mondiale 91 rapports de cas de méningite chez des patients porteurs d'un implant cochléaire, dont 17 (19 %) cas ont été fatals. Des résultats d'analyse de laboratoire ont pu être obtenus pour 23 des 52 cas survenus aux États-Unis : 16 se sont avérés positifs pour *Streptococcus pneumoniae*, quatre pour *Haemophilus influenzae* (type non disponible), deux pour *Streptococcus viridans* et un pour *Escherichia coli*⁽¹⁾.

On compte trois fabricants d'implants cochléaires dans le monde entier; tous ont fait état de cas de méningite bactérienne liés au port de leurs appareils. Dans plus de 60 % des cas signalés de par le monde, les implants cochléaires provenaient d'un fabricant en particulier, soit Advanced Bionics Corporation. Lorsqu'on a constaté le problème pour la première fois au Canada, deux fabricants étaient alors autorisés à vendre des implants cochléaires : Advanced Bionics Corporation (autorisé en 1994) et Cochlear Corporation (autorisé en 1987). En octobre 2002, MED-EL Corporation devenait le troisième fabricant autorisé. Vers la fin de juillet 2002, Advanced Bionics Corporation a effectué un rappel volontaire à l'échelle mondiale de ses implants cochléaires. Au Canada, ce rappel a été annoncé le 26 juillet 2002.

* **Membres :** D^e V. Marchessault (président), D^e A. King (secrétaire générale), J. Rendall (secrétaire administrative), D^e I. Bowmer, D^e G. De Serres, D^e S. Dobson, D^e J. Embree, D^e I. Gemmill, D^e J. Langley, D^e A. McGeer, D^e P. Orr, D^e B. Tan, A. Zierler.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^e J. Carsley (ACSP), D^e M. Douville-Fradet (CCE), D^e T. Freeman (CMFC), D^e A. Gruslin (SCOG), D^e V. Lentini (DDN), D^e R. Massé (CCMOH), D^e A. McCarthy (SCMI), K. Pielak (CNCI), D^e J. Salzman (CCMTMV), D^e L. Samson (SCP), D^e D. Scheifele (CAIRE), D^e M. Wharton (CDC).

Représentants d'office : D^e M. Dawar (DGSPNI), D^e H. Rode et D^e A. Klein (CEPBR), D^e T. Tam (CPCMI).

† Cette déclaration a été préparée par la D^e S. Deeks et S. Squires, et approuvée par le CCNI.

Since the first cochlear implant device was licensed in Canada in 1987, approximately 2,000 devices have been implanted; approximately 30% were Advanced Bionics Corporation products, and the remainder were Cochlear Corporation products. As of November 19, 2002, five cases of bacterial meningitis in cochlear implant recipients had been reported to Health Canada, one of which was fatal. Cases ranged in age from 5 to 65 years (three cases were < 17 years of age). Onset dates were between November 1999 and August 2002, and the interval between receipt of implant and onset of meningitis ranged from 4.5 months to 4.25 years (four cases had intervals < 1 year). The causative organisms were *S. pneumoniae* (three cases), group B streptococcus (one case) and *H. influenzae* type f (one case). Three cases had an Advanced Bionics Corporation product, and two had a Cochlear Corporation product.

The mechanism of infection for bacterial meningitis in cochlear implant recipients has not yet been established. The cochlear implant itself, because it is a foreign body, may act as a nidus for infection. Other predisposing factors may include congenital abnormalities of the cochlea (e.g. Mondini's malformation); deafness secondary to a previous episode of meningitis; young age; otitis media; immunodeficiency; and surgical technique. An additional hypothesis is that the design of the electrodes with positioners featured in the HiFocus I and HiFocus II Clarion products manufactured by Advanced Bionics Corporation may be a predisposing factor. Cochlear Corporation and Med-EL Corporation electrodes do not have positioners.

Health Canada is conducting investigations into the potential association between receipt of a cochlear implant and the subsequent development of bacterial meningitis. Health Canada initiated enhanced surveillance of bacterial meningitis in July 2002, and this remains ongoing. As well, Health Canada is conducting a retrospective cohort study of all cochlear implant recipients in Canada who received their implants since 1995. The objectives of this study are to (1) determine rates of bacterial meningitis among the cochlear implant population; (2) determine whether the risk of bacterial meningitis among cochlear implant recipients is related to the type of cochlear device used and/or the manufacturer of the device; and (3) recommend appropriate public health action based on the results of the investigation. The results of this investigation should be available early in 2003.

NACI Recommendations

Pneumococcal Vaccine

People with cochlear implants or those who are receiving cochlear implants should be considered at high risk for invasive pneumococcal disease and should receive pneumococcal vaccine according to the schedule for individuals at high risk^(2,3) (Table 1).

Children ≥ 5 years of age with high-risk conditions who have not previously received pneumococcal vaccines should be vaccinated with PPV23 as per previous NACI recommendations⁽³⁾. Prevnar[®], the current PCV7, is licensed in Canada for children < 9 years of age. PCV7 is not contraindicated in children ≥ 5 years of age with high-risk conditions. When circumstances permit, the conjugate vaccine may be given as the initial dose followed by the polysaccharide vaccine to provide additional serotype coverage and as a booster. If both PCV7 and PPV23 are used, the administration of each should be separated by at least 8 weeks. One revaccination should be considered 3 to 5 years after the first dose for children

Depuis l'homologation du tout premier implant cochléaire au Canada, en 1987, approximativement 2 000 de ces appareils ont été implantés; environ 30 % d'entre eux provenaient d'Advanced Bionics Corporation et tous les autres, de Cochlear Corporation. En date du 19 novembre 2002, cinq cas (dont un mortel) de méningite bactérienne chez les porteurs d'un implant cochléaire avaient été déclarés à Santé Canada. Les patients étaient âgés de 5 à 65 ans (dont trois de < 17 ans). Les cas de méningite sont survenus entre novembre 1999 et août 2002, et l'intervalle entre la pose de l'implant et l'apparition des symptômes de méningite variait, allant de 4,5 mois à 4,25 ans (quatre cas sont survenus dans un délai de < 1 an). Les agents étiologiques étaient *S. pneumoniae* (trois cas), un streptocoque du groupe B (un cas) et *H. influenzae* type f (un cas). Trois des cas portaient un implant cochléaire conçu par Advanced Bionics Corporation tandis que les implants des deux autres cas provenaient de Cochlear Corporation.

Le mécanisme de l'infection responsable de la méningite bactérienne chez les porteurs d'un implant cochléaire n'a pas encore été élucidé. Comme l'implant cochléaire est un corps étranger, il peut offrir un terrain propice à l'infection. D'autres facteurs peuvent aussi prédisposer à la méningite, entre autres : les anomalies congénitales de la cochlée (p. ex., malformation de Mondini), la surdité secondaire à un épisode antérieur de méningite, le jeune âge, l'otite moyenne, l'immunodéficience et la technique chirurgicale utilisée. Selon une autre hypothèse, les positionneurs dont sont dotés les électrodes des appareils HiFocus I et HiFocus II du système CLARION conçus par Advanced Bionics Corporation pourraient être un facteur prédisposant. Les électrodes des implants de Cochlear Corporation et de MED-EL Corporation ne comportent aucun positionneur.

Santé Canada enquête actuellement sur le lien possible entre le port d'implants cochléaires et la survenue subséquente d'une méningite bactérienne. Le Ministère a renforcé la surveillance de cette maladie en juillet 2002 et cette surveillance se poursuit depuis. Il mène également une étude de cohorte rétrospective auprès de tous ceux qui ont reçu un implant cochléaire depuis 1995, au Canada. Cette étude vise les objectifs suivants : (1) déterminer les taux de méningite bactérienne parmi la population des porteurs d'un implant cochléaire; (2) établir si le risque de méningite bactérienne chez les porteurs d'un implant cochléaire est lié au type d'appareil utilisé et/ou au fabricant de l'appareil; (3) recommander une intervention adéquate en santé publique fondée sur les résultats de l'enquête, lesquels devraient être disponibles au début de 2003.

Recommandations du CCNI

Vaccin contre le pneumocoque

Les sujets porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à un tel implant devraient être considérés comme étant à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque et recevoir le vaccin contre le pneumocoque, conformément au calendrier de vaccination pour les sujets à risque élevé^(2,3) (Tableau 1).

Les enfants de ≥ 5 ans qui souffrent d'affections à risque élevé et qui n'ont jamais été vaccinés contre le pneumocoque devraient recevoir le VPP23, conformément aux recommandations antérieures du CCNI⁽³⁾. Prevnar[®], le VCP7 actuellement utilisé, est homologué au Canada pour les enfants de < 9 ans. Le VCP7 n'est pas contre-indiqué chez les enfants de ≥ 5 ans souffrant d'affections à risque élevé. Lorsque les circonstances le permettent, le vaccin conjugué peut être administré pour la dose initiale puis être suivi du vaccin polysaccharidique pour fournir une protection accrue contre un plus grand nombre de sérotypes et servir de dose de rappel. Si le VCP7 et le VPP23 sont tous deux administrés, ils doivent l'être à au moins 8 semaines d'intervalle l'un de l'autre. On devrait envisager une revaccination 3 à 5 ans

Table 1. Schedule for pneumococcal vaccine in individuals at high risk

Age at first dose	Immunization schedule
2-6 months	<ul style="list-style-type: none"> • 3 doses of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), 6-8 weeks apart • 1 booster dose of PCV7 at 12-15 months • 1 dose of pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) at 2 years of age at least 8 weeks after the last dose of PCV7
7-11 months	<ul style="list-style-type: none"> • 2 doses of PCV7, 6-8 weeks apart • 1 booster dose of PCV7 at 12-15 months • 1 dose of PPV23 at 2 years of age at least 8 weeks after the last dose of PCV7
12-23 months	<ul style="list-style-type: none"> • 2 doses of PCV7, 6-8 weeks apart • 1 dose of PPV23 at 2 years of age at least 8 weeks after the last dose of PCV7
24-59 months	<ul style="list-style-type: none"> • 2 doses of PCV7 administered 8 weeks apart • 1 dose of PPV23 at least 8 weeks after the second dose of PCV7
Individuals ≥ 5 years of age	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dose of PPV23

a) who are immunocompromised, have sickle cell disease, or suffer from functional or anatomic asplenia; and b) who are also < 10 years of age at the time of the first PPV23 vaccination^(2,3).

Haemophilus influenzae Type b (Hib)

People with cochlear implants or those who are receiving cochlear implants should be considered at high risk for invasive disease caused by *H. influenzae* type b and should receive Hib vaccine according to the following routine schedule⁽³⁾ (Table 2).

Table 2. Schedule for Hib conjugate vaccine

Vaccine	Age at first dose (months)	Primary series	Age at booster dose*
PRP-T [†] (Aventis Pasteur)	2- 6	3 doses, 2 months apart	15-18
	7-11	2 doses, 2 months apart	15-18
	12-14	1 dose	15-18
	15-59	1 dose	
HbOC [‡] (Wyeth Ayerst)	2- 6	3 doses, 2 months apart	15-18
	7-11	2 doses, 2 months apart	15-18
	12-14	1 dose	15-18
	15-59	1 dose	
PRP OMP** (Merck-Frosst)	2- 6	2 doses, 2 months apart	12
	7-11	2 doses, 2 months apart	15-18
	12-14	1 dose	15-18
	15-59	1 dose	

* The booster dose should be given at least 2 months after the previous dose.

[†] Supplied as lyophilized powder that can be reconstituted with any of the following Aventis Pasteur products: the supplied diluent, DPT adsorbed, DPT polio adsorbed or Quadrace[™]

[‡] Supplied as a solution (HibTITER[™]) for injection in a separate limb from other vaccines or as premixed liquid formulation in combination with Wyeth Ayerst DPT adsorbed (TETRAMUNE[™])

** Supplied as lyophilized powder that can be reconstituted only with Merck Frosst diluent

Tableau 1. Calendrier de vaccination du vaccin contre le pneumocoque pour les sujets à risque élevé

Âge lors de la première dose	Calendrier de vaccination
2 à 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • 3 doses du vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque (VCP7), à un intervalle de 6 à 8 semaines • 1 dose de rappel du VCP7 entre 12 et 15 mois • 1 dose du vaccin polysaccharidique 23-valents contre le pneumocoque (VPP23) à 2 ans, au moins 8 semaines après la dernière dose de VCP7
7 à 11 mois	<ul style="list-style-type: none"> • 2 doses du VCP7, à un intervalle de 6 à 8 semaines • 1 dose de rappel du VCP7 entre 12 et 15 mois • 1 dose du VPP23 à 2 ans, au moins 8 semaines après la dernière dose de VCP7
12 à 23 mois	<ul style="list-style-type: none"> • 2 doses du VCP7, à un intervalle de 6 à 8 semaines • 1 dose du VPP23 à 2 ans, au moins 8 semaines après la dernière dose de VCP7
24 à 59 mois	<ul style="list-style-type: none"> • 2 doses du VCP7 à 8 semaines d'intervalle • 1 dose de VPP23, au moins 8 semaines après la seconde dose de VCP7
Sujets de ≥ 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dose de VPP23

après la première dose chez les enfants : a) qui sont immunodéprimés ou qui souffrent d'anémie falciforme, ou d'asplénie fonctionnelle ou anatomique et b) qui ont également < 10 ans au moment du premier vaccin VPP23^(2,3).

Haemophilus influenzae de type b (Hib)

Les sujets porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à un tel implant doivent être considérés comme étant à risque élevé d'infection invasive à *H. influenzae* de type b et recevoir le vaccin contre Hib, conformément au calendrier de vaccination systématique qui suit⁽³⁾ (tableau 2).

Tableau 2. Calendrier de vaccination du vaccin conjugué contre Hib

Vaccin	Âge lors de la première dose (mois)	Série primaire	Âge lors de la dose de rappel*
PRP-T [†] (Aventis Pasteur)	2 à 6	3 doses, 2 mois d'intervalle	15 à 18
	7 à 11	2 doses, 2 mois d'intervalle	15 à 18
	12 à 14	1 dose	15 à 18
	15 à 59	1 dose	
HbOC [‡] (Wyeth Ayerst)	2 à 6	3 doses, 2 mois d'intervalle	15 à 18
	7 à 11	2 doses, 2 mois d'intervalle	15 à 18
	12 à 14	1 dose	15 à 18
	15 à 59	1 dose	
PRP OMP** (Merck-Frosst)	2 à 6	2 doses, 2 mois d'intervalle	12
	7 à 11	2 doses, 2 mois d'intervalle	15 à 18
	12 à 14	1 dose	15 à 18
	15 à 59	1 dose	

* La dose de rappel devrait être administrée au moins 2 mois après la dose antérieure.

[†] Vendu sous forme de poudre lyophilisée qui peut être reconstituée avec n'importe lequel des produits Aventis Pasteur suivants : le diluant fourni, DCT adsorbé, DCT-polio adsorbé ou Quadrace[™]

[‡] Vendu sous forme de solution (HibTITER[™]) pour injection dans un membre différent de celui utilisé pour d'autres vaccins ou sous forme de liquide prémélangé en association avec le DCT adsorbé de Wyeth Ayerst (TETRAMUNE[™])

** Vendu sous forme de poudre lyophilisée qui doit être reconstituée uniquement avec le diluant fourni par Merck Frosst

Note: There are three conjugate Hib vaccines licensed in Canada for infants ≥ 2 months of age: PRP-T (Act-HIBTM by Aventis Pasteur); HbOC (HibTITERTM by Wyeth Ayerst); and PRP OMP (Pedvax HIBTM by Merck Frosst). A fourth Hib conjugate vaccine, PRP-D (ProHIBITTM by Connaught) is licensed for use only in children ≥ 18 months of age. ProHIBIT is currently not recommended in Canada because it induces antibody responses that are suboptimal compared with other Hib conjugate vaccines⁽³⁾.

For previously unimmunized high risk adults and children ≥ 5 years of age the efficacy of Hib immunization is unknown. Despite limited efficacy data, Hib vaccine is commonly given to those with anatomic or functional asplenia and may be considered for other people at increased risk of invasive Hib infection⁽³⁾.

Meningococcal Vaccine

People with cochlear implants or those who are receiving cochlear implants are not currently considered at high risk for invasive meningococcal disease. However, NACI recommends meningococcal C conjugate vaccine for routine immunization of all infants, children aged 1-4 years, adolescents, and young adults. For children ≥ 5 years of age who have not reached adolescence, immunization with a single dose of meningococcal C conjugate vaccine may also be considered^(3,4).

References

1. FDA Public Health Web Notification. *Cochlear implant recipients may be at greater risk for meningitis*. URL: <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cochlear.html> 24 July, 2002, updated 17 October, 2002. Accessed 10 December, 2002.
2. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine*. CDR 2002;28(ACS-2):1-32.
3. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*, 6th ed. Ottawa (Ontario): Health Canada, 2002;177-84 (Minister of Public Works and Government Services, Cat. No. H49-8/2002E).
4. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on recommended use of meningococcal vaccines*. CDR 2001;27(ACS-6):2-36.

An Advisory Committee Statement (ACS)

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

TRAVEL STATEMENT ON JET LAG

Definition

The term "jet lag" refers to a variety of physical and psychological symptoms associated with the rapid crossing of multiple time zones (meridians). These symptoms are due primarily to a disturbance of the intrinsic or endogenous circadian rhythm and sleep cycle.

* **Members:** Dr. B. Ward (Chairperson); H. Birk; M. Bodie-Collins (Executive Secretary); Dr. H.O. Davies; Dr. M-H Favreau; Dr. K. Gamble; Dr. S. Kuhn; Dr. A. McCarthy; Dr. P.J. Plourde; Dr. J.R. Salzman.

Liaison Representatives: Dr. R. Birnbaum (CSIH); L. Cobb (CUSO); Dr. V. Marchessault (NACI); Dr. H. Onyette (CIDS); Dr. R. Saginur (CPHA).

Ex-Officio Representatives: Dr. E. Callary (HC); Dr. N. Gibson (DND); Dr. P. Kozarsky (CDC); L. Lannin (FAIT); Dr. M. Lapointe (CIC); Dr. V. Lentini (DND); Dr. P. MacDonald (HC); Dr. M. Parise (CDC).

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

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

Nota : Au Canada, trois vaccins conjugués contre Hib sont homologués pour les nourrissons de ≥ 2 mois : PRP-T (Act-HIB^{MC} d'Aventis Pasteur); HbOC (HibTITER^{MC} de Wyeth Ayerst), et PRP OMP (Pedvax HIB^{MC} de Merck Frosst). Un quatrième vaccin conjugué contre Hib, le PRP-D (ProHIBIT^{MC} de Connaught) est homologué seulement pour administration aux enfants de ≥ 18 mois. Le ProHIBIT^{MC} n'est actuellement pas recommandé au Canada parce qu'il induit des réponses immunitaires qui ne sont pas optimales comparativement à d'autres vaccins conjugués contre Hib⁽³⁾.

On ignore quelle peut être l'efficacité du vaccin contre Hib chez les enfants de ≥ 5 ans et les adultes à risque élevé qui n'ont jamais été immunisés. Malgré des données d'efficacité limitées, le vaccin contre Hib est couramment administré aux sujets présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, et son administration peut être envisagée chez d'autres sujets à risque élevé d'infection invasive à Hib⁽³⁾.

Vaccin contre le méningocoque

Les sujets porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à un tel implant ne sont pas actuellement considérés comme étant à risque élevé d'infection invasive à méningocoque; toutefois, le CCNI recommande l'administration systématique du vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C à tous les nourrissons, enfants âgés de 1 à 4 ans, adolescents et jeunes adultes. La vaccination au moyen d'une dose unique du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C peut également être envisagée chez les enfants de ≥ 5 ans qui n'ont pas encore atteint l'adolescence^(3,4).

Références

1. FDA Public Health Web Notification: *Cochlear implant recipients may be at greater risk for meningitis*. URL: <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cochlear.html> 24 July, 2002, updated 17 October, 2002. Contacté le 10 décembre 2002.
2. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque*. RMT 2002;28(DCC-2) : 1-32.
3. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*, 6^e éd. Ottawa (Ontario) : Santé Canada 2002; 200-07. (Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, N^o de cat. H49-8/2002F).
4. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur l'utilisation recommandée des vaccins antiméningococciques*. RMT 2001;27(DCC-6):2-36.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

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

SYNDROME DU DÉCALAGE HORAIRE

Définition

Le terme «syndrome du décalage horaire» désigne un éventail de symptômes physiques et psychologiques associés à la traversée rapide de multiples fuseaux horaires (méridiens). Ces symptômes sont principalement attribuables à la perturbation du rythme circadien et du cycle du sommeil.

* **Membres :** D^r B. Ward (président); H. Birk; M. Bodie-Collins (secrétaire générale); D^r H.O. Davies; D^r M-H Favreau; D^r K. Gamble; D^r S. Kuhn; D^r A. McCarthy; D^r P.J. Plourde; D^r J.R. Salzman.

Représentants de liaison : D^r R. Birnbaum (SCSI); L. Cobb (CUSO); D^r V. Marchessault (CCNI); D^r H. Onyette (SCMI); D^r R. Saginur (ACSP).

Représentants d'office : D^r E. Callary (SC); D^r N. Gibson (DDN); D^r P. Kozarsky (CDC); L. Lannin (AECI); D^r M. Lapointe (CIC); D^r V. Lentini (DDN); D^r P. MacDonald (SC); D^r M. Parise (CDC).

Membre émérite : D^r C.W.L. Jeanes.

† Ce document a été préparé par le D^r J.R. Salzman et approuvé par le CCMTMV.

Circadian rhythms affect a wide range of biologic measures and functions, such as body temperature, blood pressure, and hormone secretion. Endogenous melatonin, secreted by the pineal gland, contributes to the physiologic regulation of circadian rhythm⁽¹⁾. Light exposure inhibits its secretion and, as a result, levels of melatonin are lowest during the day and highest at night during sleep⁽²⁾. The endogenous circadian rhythm is not usually set exactly to 24 hours but tends to be closer to 25 hours with a wide variation among individuals⁽²⁾. An individual's "endogenous clock" is usually being readjusted on a daily basis by exogenous, environmental cues (zeitgeber, German for "givers of time"). The strongest environmental cue is light⁽³⁾, but social cues and exercise are also factors.

Symptoms of Jet Lag

Symptoms of jet lag can include fatigue, difficulty in sleeping, and lack of concentration. Mood disturbance, anorexia, and gastrointestinal problems are also common⁽⁴⁾. Jet lag can adversely affect performance of both cognitive and manual skills, including athletic performance⁽⁵⁾. While nearly all travellers will experience some symptoms with large time zone shifts, there is considerable individual variation in both severity and recovery time. The effects are generally worse for eastward travel and with increasing age⁽⁶⁾.

In addition to disruption of the circadian rhythm, stresses related to travel, such as sleep deprivation and dehydration, can contribute to the symptoms of jet lag⁽⁷⁾.

Recommendations for the Prevention and Management of Jet Lag

To date, there have been few randomized, controlled trials (RCTs) of measures to prevent and manage jet lag. In the few RCTs that have been performed, there was no uniform, syndrome-specific scale with which jet lag symptoms were measured. As a result, the interpretation of these studies and comparisons among studies are difficult.

Many of the following recommendations are not supported by RCTs or well-performed cohort studies and therefore fall into the category of grade III quality of evidence (see Table 1). Recommendations to prevent and manage jet lag can be grouped under three general headings: before travel, during travel, and after arrival in the new time zone.

Before Travel

- Travellers crossing multiple time zones should be counselled on the likely occurrence and implications of jet lag⁽⁹⁾ (C III).
- Travellers should be encouraged to be well rested and not sleep deprived before the start of a long flight⁽⁷⁾ (C III).

During Travel

- Travellers should try to maintain adequate hydration by drinking plenty of fluids, especially water⁽⁷⁾ (C III).
- Travellers should minimize their intake of alcohol- and caffeine-containing beverages, which can exacerbate dehydration⁽⁷⁾ (C III).

Une grande diversité de mesures et de fonctions biologiques telles que la température corporelle, la pression artérielle et la sécrétion d'hormones sont régulés par des rythmes circadiens. La mélatonine sécrétée par la glande pinéale intervient dans la régulation physiologique de ce rythme⁽¹⁾. L'exposition à la lumière inhibe la sécrétion de mélatonine, aussi les niveaux de mélatonine sont-ils plus faibles durant le jour et plus élevés la nuit, pendant le sommeil⁽²⁾. Le rythme circadien est rarement d'une durée exacte de 24 heures : le plus souvent, il s'étale sur près de 25 heures et varie énormément d'une personne à l'autre⁽²⁾. En général, l'«horloge interne» d'une personne est réglée quotidiennement en fonction de signaux exogènes et environnementaux appelés *zeitgebers* (mot allemand signifiant «synchroniseurs»). Le signal environnemental le plus influent est la lumière⁽³⁾, mais les signaux sociaux et l'activité physique ont aussi un rôle à jouer.

Symptômes associés au décalage horaire

Les symptômes du décalage horaire se traduisent habituellement par de la fatigue, des troubles du sommeil et un manque de concentration. Les troubles de l'humeur, l'anorexie et les malaises gastro-intestinaux sont aussi monnaie courante⁽⁴⁾. Le décalage horaire peut causer une baisse des facultés cognitives et des performances motrices, notamment athlétiques⁽⁵⁾. Même si presque tous les voyageurs qui traversent une large plage de fuseaux horaires éprouveront certains symptômes, la gravité de ceux-ci et le temps de récupération varient considérablement d'une personne à l'autre. Les effets du décalage horaire sont généralement plus marqués lors de voyages vers l'est et ils augmentent avec l'âge⁽⁶⁾.

En plus de la perturbation du rythme circadien, les facteurs de stress associés au voyage (p. ex., manque de sommeil et déshydratation) ont une incidence sur les symptômes du décalage horaire⁽⁷⁾.

Recommandations pour prévenir et atténuer les effets du décalage horaire

À ce jour, seul un petit nombre d'essais comparatifs randomisés (ECR) ont porté sur les mesures de prévention et de réduction des effets du décalage horaire. Aucun de ces ECR ne mesurait la gravité des symptômes selon une échelle de valeurs uniforme et spécifique du syndrome du décalage horaire. Il est donc difficile d'interpréter les résultats de ces études et de les comparer entre eux.

Un grand nombre des recommandations qui suivent ne sont pas validées par des ECR ni par des études de cohortes bien conçues et, par conséquent, elles entrent dans la catégorie C, classe III (voir le tableau 1). Les recommandations axées sur la prévention et l'atténuation des symptômes du décalage horaire peuvent être regroupées en fonction de trois grandes catégories : les recommandations applicables avant le départ, pendant le vol et à l'arrivée dans un pays situé dans un autre fuseau horaire.

Avant le départ

- Les voyageurs qui traversent de multiples fuseaux horaires devraient être informés de la survenue probable d'un syndrome du décalage horaire et de ses effets⁽⁹⁾ (C III).
- Il faudrait inciter les voyageurs à bien se reposer et à ne pas se priver de sommeil avant de s'envoler pour un long voyage⁽⁷⁾ (C III).

Pendant le vol

- Les voyageurs devraient tenter de maintenir une bonne hydratation en buvant beaucoup de liquides, surtout de l'eau⁽⁷⁾ (C III).
- Les voyageurs devraient réduire au minimum leur consommation de boissons alcoolisées ou caféinées, car elles peuvent exacerber la déshydratation⁽⁷⁾ (C III).

Table 1. Strength and quality of evidence summary⁽⁸⁾**Categories for strength of each recommendation**

Category	Definition
A	Good evidence to support a recommendation of use
B	Moderate evidence to support a recommendation of use
C	Poor evidence to support a recommendation for or against use
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use

Categories for quality of evidence on which recommendations are made

I	Evidence from at least one properly designed randomized, controlled trial
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies, preferably from more than one centre, from multiple time series, or from dramatic results in uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

- Eating light meals may be beneficial; however, specific types of foods (e.g. carbohydrate versus protein) have been suggested but not shown to lessen the symptoms of jet lag⁽⁹⁾ (C111).
- The timing of meals may help in the adjustment to a new time zone (see recommendations below under the heading Upon Arrival)⁽⁷⁾ (C III).
- Short-acting hypnotics (sleeping pills) may be used on the flight or for the first few nights upon arrival⁽¹⁰⁾. These drugs have not been shown to have any effect on resetting the human circadian rhythm⁽¹¹⁾. Short-acting hypnotics may impair cognitive and manual skills and should be used only in consultation with a physician⁽⁷⁾ (C III).

Upon Arrival

- The traveller who will be away from home for < 48 to 72 hours may attempt to stay on “home based” time for sleep and activity, if this is feasible⁽⁷⁾ (C III).
- For travel > 72 hours, the traveller should attempt immediately upon arrival to adjust his or her cycle of sleeping, eating, and activity to that appropriate to the destination⁽¹²⁾. This adjustment can be started during or even before travel, if practical⁽⁹⁾ (C III).
- If practical, travellers are well advised to avoid important activities such as business meetings or competitive sports for ≥ 48 hours after arrival⁽⁹⁾ (C III).
- Short-acting hypnotics (sleeping pills) may be used to facilitate sleep for the first few nights upon arrival⁽¹⁰⁾. They may impair cognitive and manual skills and should be used only in consultation with a physician⁽⁷⁾ (C III).

Tableau 1. Fermeté et qualité des preuves relatives aux recommandations⁽⁸⁾**Catégories relatives à la fermeté de chaque recommandation**

Catégorie	Définition
A	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation
B	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation
C	Preuves insuffisantes pour recommander l'utilisation
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation

Catégories relatives à la qualité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations

I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé
II	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou résultats spectaculaires d'expériences non contrôlées
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts

- La prise de repas légers peut être bénéfique, mais bien que certains types d'aliments (p. ex., des hydrates de carbone plutôt que des protéines) aient été suggérés, rien ne prouve qu'ils atténuent les symptômes associés au décalage horaire⁽⁹⁾ (C III).
- La modification de l'horaire des repas peut faciliter l'adaptation à un nouveau fuseau horaire (voir les recommandations figurant sous le titre «À l'arrivée»)⁽⁷⁾ (C III).
- Des hypnotiques (somnifères) à action brève peuvent être utilisés pendant le vol ou au cours des toutes premières nuits qui suivent l'arrivée⁽¹⁰⁾; cependant, rien ne prouve que ces médicaments aident à rétablir le rythme circadien⁽¹¹⁾. Par ailleurs, les hypnotiques à action brève peuvent affaiblir les capacités cognitives et motrices et devraient donc être utilisés uniquement sur recommandation d'un médecin⁽⁷⁾ (C III).

À l'arrivée

- Le voyageur qui compte s'absenter de la maison pour une période n'excédant pas 48 à 72 heures peut, dans la mesure du possible, essayer de maintenir ses horaires «réguliers» de sommeil et d'activité⁽⁷⁾ (C III).
- Les personnes qui prévoient séjourner à un endroit au-delà de 72 heures devraient, dès l'arrivée, tenter d'adapter leur cycle de sommeil, leurs heures de repas et d'activité à celles du lieu de destination⁽¹²⁾. Cette adaptation peut commencer pendant le vol ou même avant le départ, lorsque c'est possible⁽⁹⁾ (C III).
- Les voyageurs ont tout intérêt à ne pas planifier d'activités telles qu'une réunion d'affaires ou des compétitions sportives moins de 48 heures après l'arrivée, si possible⁽⁹⁾ (C III).
- Les hypnotiques à action brève (somnifères) peuvent être utilisés pour faciliter le sommeil au cours des toutes premières nuits qui suivent l'arrivée⁽¹⁰⁾; toutefois, ces médicaments peuvent affaiblir les capacités cognitives et motrices et devraient donc être utilisés uniquement sur recommandation d'un médecin⁽⁷⁾ (C III).

- Caffeine has been used as a stimulant to delay sleep upon arrival in a new time zone. The benefit of this approach for travellers, if any, is likely to be modest. Caffeine should not be consumed for several hours before travellers try to fall asleep⁽⁹⁾ (C III).
- If practical, travellers may consider spending time outside during the day at their destination, to help with adjustment to the new time zone. Adequate studies using light manipulation in travellers have not been done⁽⁷⁾ (C III).

Melatonin

In recent years there has been a great deal of interest in the possible role of exogenous melatonin in the management of jet lag. As noted previously, endogenous melatonin, secreted by the pineal gland, contributes to the physiologic regulation of circadian rhythm⁽¹⁾.

Only a small number of randomized, double-blind studies have examined different regimens of melatonin for the treatment of jet lag, and the results of these studies have been inconsistent⁽¹³⁻¹⁵⁾. The conflicting data may be partially explained by the lack of a uniform, syndrome-specific scale to measure jet lag severity.

- The effect of melatonin on the prevention or modulation of jet lag, if any, is likely to be small and this drug cannot be recommended for these purposes at this time⁽¹⁶⁾ (C I).
- Well-designed studies with sufficient power are needed to clarify melatonin's potential role in the management of jet lag.

Melatonin is not licensed in Canada, and its safety has not been established. Melatonin is sold as a dietary supplement in health food stores in the United States. The FDA (Food and Drug Administration) does not regulate dietary supplements, and therefore the purity and potency of melatonin products obtained in the U.S. cannot be guaranteed.

References

1. Minors DS, Waterhouse JM. *Circadian rhythms in general*. *Occup Med* 1990;5:165-82.
2. Disorders of chronobiology. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:589-614.
3. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS et al. *Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker*. *Science* 1989;244:1328-33.
4. Moore-Ede MC. *Jet lag, shift work, and maladaptation*. *News Physiol Sci* 1986;1:156-60.
5. Comperatore CA, Krueger GP. *Circadian rhythm desynchronization, jet lag, shift lag, and coping strategies*. *Occup Med* 1990;5:323-41.
6. Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF et al. *Inducing jet lag in older people: adjusting to a 6-hour phase advance in routine*. *Exp Gerontol* 1993;28:119-33.
7. Tasman A. *Psychiatry*. 1st ed. WB Saunders Company, 1997:1233-34.
8. MacPherson DW. *Evidence-based medicine*. *CCDR* 1994;20:145-47.
9. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. *Travel statement on jet lag*. *CCDR* 1995;21:148-51.
10. WHO. *International travel and health*. Geneva: WHO, 2002

- La caféine est parfois utilisée comme stimulant pour retarder le sommeil une fois arrivé à destination. Il est probable que cette pratique ait peu d'influence sur le sommeil, si elle en a une. Les voyageurs devraient éviter de consommer de la caféine plusieurs heures avant le coucher⁽⁹⁾ (C III).
- Lorsque le contexte s'y prête, les voyageurs devraient envisager de passer du temps à l'extérieur; l'exposition à la lumière du jour facilite l'adaptation au nouveau fuseau horaire. À ce jour, aucune étude bien conçue portant sur les effets de la lumière chez les voyageurs n'a été menée⁽⁷⁾ (C III).

Mélatonine

Au cours des dernières années, on a accordé beaucoup d'intérêt au rôle possible de la mélatonine dans la réduction des symptômes du décalage horaire. Tel que mentionné précédemment, la mélatonine sécrétée par la glande pinéale intervient dans la régulation physiologique du rythme circadien⁽¹⁾.

Seul un petit nombre d'études randomisées et à double insu ont examiné les différents schémas d'administration de mélatonine exogène dans le traitement des effets liés au décalage horaire; toutefois, les résultats de ces études se sont avérés contradictoires⁽¹³⁻¹⁵⁾. Cela peut s'expliquer, en partie, par le fait qu'aucune de ces études ne mesurait la gravité des symptômes selon une échelle de valeurs uniformes spécifiques du syndrome du décalage horaire.

- L'influence de la prise de mélatonine sur la prévention ou la modulation des symptômes associés au décalage horaire, si tant est qu'elle en ait une, est probablement négligeable, aussi, à l'heure actuelle, ce médicament ne peut être recommandé à de telles fins⁽¹⁶⁾ (C I).
- Des études bien conçues et d'une puissance suffisante sont nécessaires pour clarifier le rôle potentiel de la mélatonine dans la réduction des effets liés au décalage horaire.

La mélatonine n'est pas homologuée au Canada et, par ailleurs, son innocuité n'a pas été établie. Aux États-Unis, la mélatonine est vendue dans les magasins d'aliments diététiques sous forme de supplément alimentaire. La FDA (Food and Drug Administration) ne réglemente pas les suppléments alimentaires, aussi la pureté et la concentration des produits contenant de la mélatonine achetés aux États-Unis ne sont-elles pas garanties.

Références

1. Minors DS, Waterhouse JM. *Circadian rhythms in general*. *Occup Med* 1990;5:165-82.
2. Disorders of chronobiology. Dans : Kryger MH, Roth T, Dement WC (éds). *Principles and practice of sleep medicine*. 3^e éd. Philadelphie : WB Saunders, 2000:589-614.
3. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS et coll. *Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker*. *Science* 1989;244:1328-33.
4. Moore-Ede MC. *Jet lag, shift work, and maladaptation*. *News Physiol Sci* 1986;1:156-60.
5. Comperatore CA, Krueger GP. *Circadian rhythm desynchronization, jet lag, shift lag, and coping strategies*. *Occup Med* 1990;5:323-41.
6. Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF et coll. *Inducing jet lag in older people: adjusting to a 6-hour phase advance in routine*. *Exp Gerontol* 1993;28:119-33.
7. Tasman A. *Psychiatry*. 1^{re} éd. WB Saunders Company, 1997:1233-34.
8. MacPherson DW. *Une approche de la médecine fondée sur les preuves*. *RMTC* 1994;20:145-47.
9. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. *Le décalage horaire*. *RMTC* 1995;21:148-51.
10. OMS. *International travel and health*. Genève : OMS, 2002

11. Turek FW, Van Reeth O. *Use of benzodiazepines to manipulate the circadian clock regulating behavioural and endocrine rhythm.* Horm Res 1989;31:59-65.
12. Rakel RE. *Conn's current therapy 2002.* 54th ed. W.B. Saunders, 2002:155
13. Petrie K, Dawson AG, Thompson L et al. *A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew.* Biol Psychiatry 1993;33:526-30.
14. Spitzer RL, Terman M, Williams JBW et al. *Jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial.* Am J Psychiatry 1999;156:1392-96.
15. Caldwell JL. *The use of melatonin: an information paper.* Aviat Space Environ Med 2000;71:238-44.
16. Goroll AH. *Primary care medicine.* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1192

11. Turek FW, Van Reeth O. *Use of benzodiazepines to manipulate the circadian clock regulating behavioural and endocrine rhythm.* Horm Res 1989;31:59-65.
12. Rakel RE. *Conn's current therapy 2002.* 54^e éd. W.B. Saunders, 2002:155
13. Petrie K, Dawson AG, Thompson L et coll. *A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew.* Biol Psychiatry 1993;33:526-30.
14. Spitzer RL, Terman M, Williams JBW et coll. *Jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial.* Am J Psychiatry 1999;156:1392-96.
15. Caldwell JL. *The use of melatonin: an information paper.* Aviat Space Environ Med 2000;71:238-44.
16. Goroll AH. *Primary care medicine.* 4^e éd. Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1192

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

Health Canada

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

Eleanor Paulson
Editor-in-Chief
(613) 957-1788

Marion Pogson
Editor
(613) 954-5333

Nicole Beaudoin
Assistant Editor
(613) 957-0841

Francine Boucher
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
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: \$100 (plus applicable taxes) in Canada; \$133 (U.S.) outside Canada.

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

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2003

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

Santé Canada

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

Eleanor Paulson
Rédactrice en chef
(613) 957-1788

Marion Pogson
Rédactrice
(613) 954-5333

Nicole Beaudoin
Rédactrice adjointe
(613) 957-0841

Francine Boucher
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, 130, rue 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 : 100 \$ (et frais connexes) au Canada; 133 \$ US à l'étranger.

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

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2003