

Report of the Working Group on the Possible Relationship between Hepatitis B Vaccination and the Chronic Fatigue Syndrome

Introduction

On 2 June, 1992, the Laboratory Centre for Disease Control (LCDC), Health Protection Branch, Department of National Health and Welfare, asked Dr. Gilles Delage to set up an independent working group to evaluate the evidence linking hepatitis B vaccination with the chronic fatigue syndrome (CFS). Dr. Delage agreed to act as the chairman of the group, and experts were recruited in the following fields: clinical investigation of patients with CFS, clinical studies of hepatitis B vaccination in health care workers, epidemiology and study design, public health programs pertaining to hepatitis B vaccination, and immunology of vaccine response. The working group held a 1-day meeting on 2 November, 1992. It reviewed in detail the data collected by LCDC on 30 self-reported cases of CFS (meeting a standard case definition) alleged to be secondary to hepatitis B vaccination. The working group then reviewed data made available by some of its members. After a lengthy discussion, all members of the working group agreed that there is no evidence of a cause-effect relationship between hepatitis B vaccination and CFS. This report outlines the reasons why the group arrived at this conclusion.

Background information

The hepatitis B virus (HBV) is an important cause of hepatitis. The incidence of this disease in Canada has been increasing in recent years despite the availability of effective vaccines since 1982.¹ Although acute infection due to HBV is frequently

subclinical, 1% of cases of acute hepatitis due to HBV will run a fulminant course. Of those who survive the acute infection, depending on the age at acquisition of infection, from 10% to 90% will become HBV chronic carriers. These carriers have a 25% life-time risk of severe liver disease, such as cirrhosis and liver cancer.

The first effective and safe HBV vaccine was licensed for use in Canada in 1982. This vaccine was prepared from the plasma of HBV carriers by a complex process of purification and inactivation. More recently, two recombinant vaccines produced by genetically modified yeasts have been licensed in Canada and have replaced the first-generation plasma-derived vaccine. All of these vaccines have been shown in many studies to be over 90% effective in preventing HBV infection and have been shown to be safe.²

Certain individuals are at higher risk than the general population of acquiring HBV infection. Among these risk groups are health care workers who, by the nature of their occupation, are repeatedly exposed to the blood of patients. Implementation of hepatitis B vaccination as a component of occupational health programs in hospitals has been instrumental in reducing the incidence of HBV infection among health care workers.³

CFS is a disorder characterized by chronic fatigue and multiple somatic symptoms. Syndromes resembling CFS were recognized in the 19th and early 20th centuries but the etiology of the syndrome is unknown. The majority of people are Caucasian, belong to the upper-income middle-class and are well educated. Medical professionals are disproportion-

Reprinted verbatim from Canada Communicable Disease Report (1993; 19: 25-28). Copies of the original report can be obtained from Eleanor Paulson, editor, CCDR, Bureau of Communicable Disease Epidemiology, Laboratory Centre for Disease Control, Tunney's Pasture, Ottawa, ON K1A 0L2.

ately represented in the clientele of CFS clinics, an observation made before the introduction of HBV vaccines. A standardized definition of CFS and exclusion criteria have been developed.⁴ Because of the nature of the case definition (which is a syndromic rather than an etiologic definition), the diagnosis of CFS probably includes a heterogeneous group of illnesses whose end point is chronic fatigue associated with various other neuromuscular, neuropsychologic and immunologic anomalies.

Review of the evidence

Following an interview on Canadian television of a nurse who alleged that she had acquired CFS after receipt of hepatitis B vaccine, viewers were encouraged to telephone the television station if they considered themselves to have had a similar experience. The names of 69 such people were forwarded to LCDC. Dr. Christine Whalen presented to the working group a detailed analysis of data obtained from 59 people who were successfully contacted by LCDC and agreed to participate in a telephone questionnaire. After excluding people who did not meet the standardized case definition or who had other, well-established reasons explaining the chronic fatigue, there remained 30 cases for analysis. Although there was no temporal clustering of onset of illness in relationship to doses of hepatitis B vaccine, fatigue appeared within 3 months of vaccination in most cases. Most of these people worked in the health care field and most had received hepatitis B vaccine as a preventive measure because of their occupation or because of their contact with a carrier. The great majority reported onset of chronic fatigue after the first dose of vaccine.

Dr. Ross Pennie presented data obtained during a study of hepatitis B vaccination in health care students.⁵ In this study of 700 students, all immunized individuals were asked whether they felt excessively tired within the week following each dose of vaccine: those who reported tiredness were asked to specify its duration. Between 12% and 14% of students complained of some tiredness in the days following administration of the vaccine. Duration of symptoms was 3 days or less in more than 90% of cases, and no individuals had chronic fatigue. Few students missed school because of tiredness.

Finally, Dr. Irving Salit presented some preliminary data from an ongoing study involving CFS patients being seen at his clinic in Toronto, 20% of whom were health care workers. Of 134 patients questioned about hepatitis B vaccination, only 3 had received HBV vaccine within 3 months of the onset of symptoms. Therefore, only 2.2% of patients meeting a standardized case definition of CFS reported hepatitis B vaccination just prior to onset of symp-

toms. In a recent health survey it was found that 1.9% of adults in a representative sample of the Canadian population had received at least one dose of hepatitis B vaccine during the previous year. After adjustment for the age distribution in that sample and for the period of observation, it appears that the rates of hepatitis B vaccination found in Dr. Salit's CFS patients and in the general population are quite similar.

Conclusion and recommendations

Members of the working group felt that there was no evidence linking hepatitis B vaccine administration with the appearance of CFS. The arguments for this are the following:

1. In the self-reported series of cases that were analysed by LCDC, for which reporting bias was certainly important, there was no evidence of tight time-clustering of the appearance of symptoms of CFS in relationship to HBV vaccine administration. Although most people reported onset of symptoms within 3 months of vaccination, there was no clear pattern of distribution of time intervals, as would be expected if a cause-effect relationship did exist.
2. In Dr. Pennie's study there was no evidence of CFS after administration of HBV vaccine in over 700 people who were studied systematically for fatigue.
3. The proportion of CFS patients having received HBV vaccine within 3 months of onset of symptoms is similar to the proportion of the general Canadian population having received a recent dose of HBV vaccine. Therefore, there is no evidence of an increased rate of hepatitis B vaccination among CFS patients: an increased rate of vaccination would be expected if HBV vaccine administration was an important cause of CFS.
4. There is no biologic evidence to support the hypothesis that hepatitis B vaccine can cause CFS. Although chronic fatigue is found in some patients with chronic symptomatic hepatitis B, this symptom is related to the chronic inflammatory activity in the liver and not to circulating virus. In fact, chronic carriers without signs of ongoing liver damage do not complain of excessive tiredness.
5. If hepatitis B vaccines caused CFS, we would expect this phenomenon to be more marked in people who have completed a full vaccination schedule than in those who have received only one dose. Furthermore, we would expect that cases of CFS following hepatitis B vaccination would be reported by many investigators, since

CFS is a fairly frequent syndrome and since many investigators are actively working in this field. This is not the case.

Therefore, members of the working group felt that there was no evidence justifying the allocation of funds for research projects on the possible relationship between CFS and hepatitis B vaccine. Concerns about CFS should not jeopardize ongoing preventive programs using HBV vaccines. Finally, postmarketing surveillance for side effects related to hepatitis B vaccination, including CFS, could continue. Only if surveillance data suggest a possible relationship between CFS and hepatitis B vaccination should further steps be undertaken.

References

1. Delage G, Carter AO: Hepatitis B infection in Canada. Epidemiology and implications for control. *Can Fam Physician* 1992; 58: 2656-2666
2. Adverse events following the administration of hepatitis B vaccines. *Can Dis Wkly Rep* 1992; 18: 49-53
3. Alter MJ, Hadler S, Margolis HS et al: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263: 1218-1222
4. Klonoff DC: Chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 812-823
5. Pennie R, O'Connor A, Dulberg CS et al: Low-cost hepatitis B vaccine improves uptake among self-paying health-care workers. *J Med Virol* 1992; 37: 48-53

Members of the Working Group: Dr. Gilles Delage, Dr. Irving Salit, Dr. Ross Pennie, Dr. Michel Alary, Dr. Bernard Duval and Dr. Brian Ward.

Conferences

continued from page 302

Oct. 14-16, 1993: International Conference on Stroke Prevention and Epidemiology
Saskatoon, Sask.

Official language: English

Secretariat, Saskatchewan Stroke Research Centre, Royal University Hospital, Saskatoon, SK S7N 0X0;
tel (306) 966-7695, fax (306) 966-7685

Oct. 15, 1993: Nursing Clinic Day
North York, Ont.

Sybil Gilinsky, Continuing Education Department,
Baycrest Centre for Geriatric Care, 3560 Bathurst St.,
North York, ON M6A 2E1; tel (416) 789-5131,
ext. 2365

Oct. 20, 1993: A Day in Geriatrics
Toronto

Cindy Stolarchuk, conference coordinator, Sunnybrook Health Science Centre, 2075 Bayview Ave., North York, ON M4N 3M5; tel (416) 480-5904

Oct. 20-22, 1993: Hygiene and Health Management in the Working Environment — 3rd International Symposium
Antwerp, Belgium

Official language: English

3rd International Symposium, "Hygiene and Health Management in the Working Environment," c/o Ms. Rita Peys, TI-K VIV, Desguinlei 214, B-2018 Antwerpen, Belgium; tel 011-32-3-216-09-96, fax 011-32-3-216-06-89

Oct. 20-22, 1993: Tobacco-Free Canada — 1st National Conference on Tobacco or Health; organized around the goals and the seven strategic directions of the National Strategy to Reduce Tobacco Use in Canada. Member organizations on the planning committee are: Alberta Health, Canadian Cancer Society, Canadian Council on Smoking and Health, Health and Welfare Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada, Nova Scotia

Department of Health and Ontario Ministry of Health
Ottawa

Tobacco-Free Canada: 1st National Conference on Tobacco or Health, conference organizer, Taylor & Associates, PO Box 46066, 2339 Ogilvie Rd., Gloucester, ON K1J 9M7; tel (613) 747-0262, fax (613) 745-1846

Oct. 24-27, 1993: 15th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making

Raleigh/Durham, NC

Maria Gorricks, Society for Medical Decision Making,
2300 K St. NW, Washington, DC 20037;
tel (202) 994-8929, fax (202) 994-1791

Oct. 24-29, 1993: Interasma '93 — 14th World Congress of Asthmology

Jerusalem, Israel

Gil-Kenes, 946-1617 J.F.K. Blvd., Philadelphia, PA 19103, tel (800) 223-3855, fax (215) 568-0696; or Secretariat, Interasma '93, PO Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel, tel 011-972-3-517-4571, fax 011-972-3-660-325

Oct. 26-31, 1993: 40th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

San Antonio, Tex.

40th Annual Meeting, c/o American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 3615 Wisconsin Ave. NW, Washington, DC 20016-3007; tel (202) 966-7300

Oct. 27-29, 1993: 1st North American Regional Conference of Rehabilitation International — Partners for Independence: Models that Work (cohosted by the Canadian Rehabilitation Council for the Disabled and the United States Council for International Rehabilitation)

Atlanta

Program coordinator, North American Congress of Rehabilitation International, 801-45 Sheppard Ave. E, Toronto, ON M2N 5W9; tel (416) 250-7490, fax (416) 229-1371

continued on page 319

Rapport du Groupe de travail sur la relation éventuelle entre la vaccination contre l'hépatite B et le syndrome de fatigue chronique

Introduction

Le 2 juin 1992, le Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM), Direction générale de la protection de la santé, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, demandait au Dr Gilles Delage de constituer un groupe de travail indépendant qui serait chargé d'évaluer les données associant la vaccination contre l'hépatite B et le syndrome de fatigue chronique (SFC). Le Dr Delage a accepté de présider le groupe, et l'on a recruté des experts dans les domaines suivants : étude clinique des patients atteints du SFC, études cliniques sur la vaccination des travailleurs de la santé contre l'hépatite B, épidémiologie et conception d'études, programmes de santé publique ayant trait à la vaccination contre l'hépatite B et immunologie de la réponse au vaccin. Le groupe de travail a tenu une réunion d'un jour le 2 novembre 1992. Les participants ont examiné en détail les données recueillies par le LLCM sur 30 cas auto-déclarés de SFC (répondant à une définition de cas normalisée) présumés induits par la vaccination contre l'hépatite B. Le groupe de travail a ensuite passé en revue des données fournies par certains de ses membres. Après une longue discussion, tous les membres du groupe de travail sont arrivés à la conclusion qu'il n'existait pas de preuve d'une relation de cause à effet entre la vaccination contre l'hépatite B et le SFC. Le présent rapport indique les raisons sur lesquelles est fondée cette conclusion.

Données

Le virus de l'hépatite B (VHB) est une cause importante d'hépatite. Au Canada, l'incidence de cette maladie a augmenté au cours des dernières années malgré le fait qu'il existe des vaccins efficaces depuis 1982.¹ S'il est vrai que l'infection aiguë causée par le VHB est souvent asymptomatique, dans 1 % des cas elle revêt un caractère fulminant.

Parmi les personnes qui survivent à l'infection aiguë, entre 10 % et 90 % deviendront des porteurs chroniques du VHB, selon l'âge à laquelle ils ont été infectés. Chez ces porteurs, le risque d'être atteints d'une maladie hépatique grave, comme la cirrhose ou le cancer du foie, à un moment ou l'autre de leur vie, est de l'ordre de 25 %.

Le premier vaccin efficace et sûr contre l'hépatite B a été autorisé au Canada en 1982. Ce vaccin a été élaboré à partir du plasma de porteurs du VHB par un processus complexe de purification et d'inactivation. Plus récemment, on a autorisé l'utilisation au Canada de deux vaccins recombinants, produits par des levures modifiées génétiquement, qui ont remplacé les vaccins de première génération fabriqués à partir de plasma. Il a été démontré dans de nombreuses études que tous ces vaccins sont efficaces à plus de 90 % pour ce qui est de prévenir l'infection à VHB et qu'ils sont sûrs.²

Certaines personnes sont à plus haut risque que l'ensemble de la population de contracter l'infection à VHB. Parmi celles-ci, mentionnons les travailleurs de la santé qui, en raison de la nature de leurs tâches, sont souvent exposés au sang des patients. La vaccination contre l'hépatite B dans le cadre des programmes de santé au travail en milieu hospitalier a contribué à réduire l'incidence de l'infection à VHB dans ce groupe.³

Le SFC est un trouble qui se caractérise par la fatigue chronique et de nombreux symptômes somatiques. Des syndromes ressemblant au SFC ont été reconnus au cours des XIX^e et XX^e siècles, mais les causes du syndrome sont inconnues. La majorité des personnes atteintes sont de race blanche, appartiennent à la classe moyenne supérieure et ont un niveau de scolarité élevé. Les professionnels de la santé sont surreprésentés parmi la clientèle des cliniques de SFC, observation qui avait déjà été faite avant l'introduction du vaccin contre le VHB. Il existe une définition standardisée du SFC ainsi que

Réimprimé textuellement du Relevé des maladies transmissibles au Canada (1993; 19 : 25-28). Pour obtenir des exemplaires du rapport original, veuillez contacter Eleanor Paulson, rédactrice, RMTC, Bureau de l'épidémiologie des maladies transmissibles, Laboratoire de lutte contre la maladie, Parc Tunney, Ottawa, ON K1A 0L2.

des critères d'exclusion.⁴ En raison de la nature de la définition de cas (qui repose sur la description des symptômes plutôt que sur des données d'ordre étiologique), le diagnostic du SFC englobe probablement un groupe hétérogène de maladies qui induisent une fatigue chronique associée à diverses autres anomalies neuromusculaires, neuropsychologiques et immunitaires.

Analyse des données

Après la diffusion d'une entrevue à la télévision canadienne dans laquelle une infirmière affirmait souffrir d'un SFC depuis qu'elle avait été vaccinée contre l'hépatite B, les téléspectateurs ont été invités à téléphoner à la station de télévision s'ils estimaient se trouver dans une situation analogue. C'est ainsi que les noms de 69 personnes ont été communiqués au LLCM. Le Dr Christine Whalen a présenté au groupe de travail une analyse détaillée des données obtenues de 59 personnes qui avaient pu être contactées par le LLCM et qui ont accepté de répondre à un questionnaire téléphonique. On a ensuite exclu les personnes qui ne répondaient pas à la définition de cas normalisée ou chez qui la fatigue chronique était imputable à d'autres causes bien établies; l'analyse a donc porté sur les 30 cas restants. Même s'il n'y avait pas de délai précis entre le début de la maladie et l'administration des doses de vaccin contre l'hépatite B, dans la plupart des cas, la fatigue est apparue dans les 3 mois qui ont suivi l'administration du vaccin. La plupart de ces personnes travaillaient dans le domaine des soins de santé et avaient reçu le vaccin contre l'hépatite B en tant que mesure prophylactique, en raison de leur travail ou parce qu'elles avaient été en contact avec un porteur. La plupart ont indiqué avoir commencé à éprouver de la fatigue chronique après la première dose de vaccin.

Le Dr Ross Pennie a présenté des données obtenues dans le cadre d'une étude sur la vaccination contre l'hépatite B chez des étudiants dans le domaine des soins de santé.⁵ Dans cette étude réalisée auprès de 700 étudiants, on a demandé à toutes les personnes vaccinées si elles s'étaient senties excessivement fatiguées au cours de la semaine suivant l'administration d'une dose de vaccin et, dans l'affirmative, d'indiquer combien de temps avait duré cette fatigue. Entre 12 % et 14 % des étudiants ont affirmé avoir éprouvé une certaine fatigue dans les jours qui ont suivi l'administration du vaccin. La durée des symptômes était de 3 jours ou moins dans plus de 90 % des cas, et aucun des sujets n'a présenté de fatigue chronique. Peu d'étudiants ont dû manquer des cours à cause de cette fatigue.

Enfin, le Dr Irving Salit a présenté certaines

données préliminaires d'une étude en cours sur des patients souffrant du SFC qui fréquentaient sa clinique à Toronto; 20 % de ceux-ci étaient des travailleurs de la santé. Sur 134 personnes interrogées au sujet du vaccin contre l'hépatite B, seulement 3 ont répondu qu'elles avaient reçu ce vaccin au cours des 3 mois précédant l'apparition des symptômes. Par conséquent, 2,2 % uniquement des personnes qui satisfaisaient à la définition de cas normalisée du SFC ont indiqué avoir été vaccinées contre l'hépatite B peu de temps avant l'apparition des symptômes. Dans une récente enquête sur la santé, il a été établi que, dans un échantillon représentatif de la population canadienne, 1,9 % des adultes avaient reçu au moins une dose de vaccin contre l'hépatite B au cours de l'année précédente. Après avoir tenu compte de la distribution par âge des sujets dans cet échantillon et de la période d'observation, il est apparu que les taux de vaccination contre l'hépatite B retrouvés parmi les patients du Dr Salit qui sont atteints du SFC et dans l'ensemble de la population sont comparables.

Conclusion et recommandations

Les membres du groupe de travail estiment que rien ne permet d'établir un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue du SFC. Cette conclusion est fondée sur les arguments suivants :

1. Dans la série de cas auto-déclarés qui ont été analysés par le LLCM et pour lesquels il y avait sans doute un biais de déclaration important, il n'a pas été possible d'établir l'existence d'une agrégation temporelle étroite pour ce qui est de l'apparition des symptômes du SFC par rapport à l'administration du vaccin contre le VHB. S'il est vrai que la plupart des personnes ont signalé l'apparition des symptômes dans les 3 mois qui ont suivi la vaccination, il n'y avait pas un net profil de distribution des intervalles de temps comme on pourrait s'y attendre s'il existait une relation de cause à effet.
2. Dans l'étude du Dr Pennie, on n'a observé aucun cas de SFC après l'administration du vaccin contre le VHB chez plus de 700 personnes qui ont été contrôlées systématiquement pour la fatigue.
3. La proportion des personnes qui avaient reçu le vaccin contre le VHB dans les 3 mois précédant l'apparition des symptômes ne diffère guère de celle qu'on retrouve dans l'ensemble de la population canadienne récemment vaccinée contre le VHB. Par conséquent, rien n'indique que le taux de vaccination contre l'hépatite B soit supérieur chez les personnes souffrant du SFC : on s'attendrait à un taux supérieur de vaccination si le

vaccin contre le VHB était une cause importante du SFC.

4. Il n'y a pas de données biologiques qui viennent étayer l'hypothèse selon laquelle le vaccin contre l'hépatite B pourrait induire un SFC. S'il est vrai qu'on peut observer une fatigue chronique chez certains patients atteints d'hépatite B chronique symptomatique, il faut préciser que ce symptôme est lié à l'activité inflammatoire chronique au niveau du foie et non au virus circulant. En fait, les porteurs chroniques qui ne présentent pas de signes de lésions hépatiques évolutives ne se plaignent pas de fatigue excessive.
5. Si le vaccin contre l'hépatite B induisait un SFC, nous pourrions nous attendre à ce que ce phénomène soit plus marqué chez les personnes qui ont reçu les trois doses du vaccin que chez celles qui n'en ont reçu qu'une. Par ailleurs, on s'attendrait à ce que les cas de SFC survenant après une vaccination contre l'hépatite B soient signalés par un grand nombre de chercheurs, étant donné que le SFC est un syndrome relativement fréquent et que de nombreux chercheurs travaillent activement dans ce domaine. Or, cela n'est pas le cas.

Par conséquent, les membres du groupe de travail estiment que rien ne justifie l'octroi de fonds à des projets de recherche portant sur la relation éventuelle entre le SFC et le vaccin contre l'hépatite B. Les inquiétudes concernant le SFC ne doivent pas compromettre les programmes en cours de prévention de l'hépatite B par la vaccination. Enfin, la surveillance post-commercialisation des effets secondaires, et notamment du SFC, du vaccin contre l'hépatite B pourraient se poursuivre. Il y aurait lieu de prendre d'autres mesures uniquement si les données de surveillance laissaient entrevoir l'existence d'une relation éventuelle entre le SFC et la vaccination contre l'hépatite B.

Références

1. Delage G, Carter AO: Hepatitis B infection in Canada. Epidemiology and implications for control. *Can Fam Physician* 1992; 58: 2656-2666
2. Manifestations fâcheuses suivant l'administration de vaccins antihépatitiques B. *RMTC* 1992; 18: 49-53
3. Alter MJ, Hadler S, Margolis HS et al: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263: 1218-1222
4. Klonoff DC: Chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 812-823
5. Pennie R, O'Connor A, Dulberg CS et al: Low-cost hepatitis B vaccine improves uptake among self-paying health-care workers. *J Med Virol* 1992; 37: 48-53

Membres du groupe de travail: Dr Gilles Delage, Dr Irving Salit, Dr Ross Pennie, Dr Michel Alary, Dr Bernard Duval et Dr Brian Ward.

Conferences

continued from page 316

Oct. 28-30, 1993: Canadian Association of Cardiac Rehabilitation 3rd Annual Symposium (combined with the Canadian Cardiovascular Society meeting)

Vancouver

Study credits available.

Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, c/o Janice Miller, Heart Institute Prevention and Rehabilitation Centre, H2-1053 Carling Ave., Ottawa, ON K1Y 4E9; tel (613) 761-4755, fax (613) 729-3937

Oct. 28-31, 1993: 6th National Conference of the Society for Professional Well-Being

San Antonio, Tex.

Marjorie Harrison, Society for Professional Well-Being, 150-21 W Colony Pl., Durham, NC 27705; tel (919) 489-9176

Oct. 28-31, 1993: What is Aging? — Canadian Association on Gerontology Annual Conference

Montreal

Canadian Association on Gerontology, 500-1306 Wellington St., Ottawa, ON K1Y 3B2; tel (613) 728-9347

Oct. 29-31, 1993: International Symposium on Advances in Laparoscopic Colectomy

Indianapolis

Dr. Rama M. Jager, Colon and Rectal Care, Inc., 200-7430 N Shadeland Ave., Indianapolis, IN 46250; tel (317) 841-8090, fax (317) 577-7538

Nov. 1-3, 1993: Medical and Scientific Writing Dynamics

Toronto

McLuhan and Davies Communications, Inc., 167 Carlton St., Toronto, ON M5A 2K3; tel (416) 967-7481, fax (416) 967-0646

Nov. 2, 1993: The Challenge of Multiple Births — How Should Professionals Respond? (sponsored jointly by the Royal Postgraduate Medical School [RPMS] Institute of Obstetrics and Gynaecology and the Multiple Births Foundation)

London, England

Study credits available.

Symposium Secretary, RPMS Institute of Obstetrics and Gynaecology, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Goldhawk Road, London, England W6 0XG; tel 011-44-81-740-3904, fax 011-44-81-741-1838

Nov. 19-20, 1993: 6th Annual Conference of the British Columbia College of Family Physicians — Family Physicians: Meeting Society's Needs

Vancouver

Patricia Muss, British Columbia College of Family Physicians, 350-1655 W Broadway, Vancouver, BC V6J 1X1; tel (604) 736-6400, fax (604) 736-4675