

# CCDR RMTTC

1 April 2002 • Volume 28 • Number 7

le 1<sup>er</sup> avril 2002 • Volume 28 • Numéro 7

ISSN 1188-4169

**Contained in this issue:**

- Is there an association between SEN virus and liver disease?  
Reviewing the evidence . . . . . 53

**Contenu du présent numéro :**

- Existe-t-il une association entre le virus SEN et l'hépatopathie?  
Examen des données actuelles . . . . . 53

**IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN  
SEN VIRUS AND LIVER DISEASE?  
REVIEWING THE EVIDENCE**

**Introduction**

Despite the identification of hepatitis viruses A to E, the term “cryptogenic” has failed to disappear from the clinician’s differential diagnosis of acute, chronic and end-stage liver disease as the etiology of a small, yet significant, proportion of cases remains unknown. After the discovery of hepatitis C (HCV), the prospective Sentinel Counties Study of Viral Hepatitis in the United States<sup>(1)</sup> (U.S.) still reported that 18% of acute non-A, non-B (NANB) hepatitis was also HCV negative. Similarly, close to 5% of transfusion-associated cirrhosis is reportedly cryptogenic<sup>(2)</sup> and 22% of post-liver transplant allograft hepatitis has no known etiology<sup>(3)</sup>. Non-viral causes (e.g., toxic, immunologic, metabolic) may be responsible for some of these cases, but it is also possible that there are still unidentified hepatotropic (i.e., hepatitis) viruses which are causing liver disease and being transmitted to the public via blood-product transfusion, medical procedures, as well as parenteral (e.g., street drug use) and non-parenteral means.

When initially discovered, both hepatitis G (HGV, also known as GBV-C) and TT virus (TTV) were considered possible agents of non-A, non-E (NANE) but, after thorough clinical investigation, were later discounted as causal agents of significant liver disease<sup>(4-8)</sup>. SEN virus (SEN-V) is the latest viral agent that has been proposed as a cause of NANE hepatitis<sup>(9)</sup>. The virus was first reported to the scientific community in 2000<sup>(10)</sup> and, until this year, there were no studies available in the peer-review literature. No commercial serologic or polymerase chain reaction (PCR) test currently exists and detection of this virus remains strictly a research tool available only in two laboratories worldwide: the DiaSorin Laboratory in Brescia Italy and the National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, Maryland. This review examines the available data with regards to SEN-V as a cause of liver disease.

**EXISTE-T-IL UNE ASSOCIATION ENTRE  
LE VIRUS SEN ET L'HÉPATOPATHIE?  
EXAMEN DES DONNÉES ACTUELLES**

**Introduction**

Malgré le fait qu'on ait identifié les virus des hépatites A à E, le terme «cryptogénique» n'a pas encore disparu du diagnostic différentiel d'hépatopathie aiguë, chronique ou terminale posé par les cliniciens; en effet, dans une petite, mais non négligeable, proportion des cas, l'agent causal demeure inconnu. Après la découverte du virus de l'hépatite C (VHC), l'étude prospective entreprise aux États-Unis (É.-U.) sur les hépatites virales dans les comtés sentinelles<sup>(1)</sup> indiquait encore que 18 % des cas aigus d'hépatite non-A, non-B (NANB) étaient également négatifs pour le VHC. De même, près de 5 % des cas de cirrhose associée à une transfusion sont décrits comme cryptogéniques<sup>(2)</sup> et 22 % des hépatites consécutives à des allogreffes de foie n'ont pas de cause connue<sup>(3)</sup>. Des causes non virales (p. ex., toxiques, immunologiques, métaboliques) peuvent être en jeu dans certains cas, mais il se pourrait aussi qu'il y ait encore des virus hépatotropes (ayant une affinité pour le foie) non identifiés qui soient à l'origine d'hépatopathies et qui soient transmis à la population par des transfusions ou l'administration de produits sanguins, par des interventions médicales ou par voie parentérale (p. ex., dans le cas des drogues de rue) et non parentérale.

Au moment de leur découverte, le virus de l'hépatite G (VHG, également appelé GBV-C) tout comme le virus TT (TTV) étaient considérés comme des agents potentiels de l'hépatite non-A à non-E (NANE) mais, après une enquête clinique approfondie, ils ont été écartés comme agents pouvant causer une hépatopathie d'une certaine gravité<sup>(4-8)</sup>. Le virus SEN (le SEN-V) est le dernier agent viral à avoir été proposé comme cause de l'hépatite NANE<sup>(9)</sup>. Ce virus a été décrit pour la première fois par des scientifiques en 2000<sup>(10)</sup> mais, jusqu'à maintenant, on ne trouvait aucune étude à ce sujet dans les revues évaluées par des pairs. Il n'existe actuellement aucun test sérologique commercial ni aucun test par amplification à la polymérase (PCR) pour la détection de ce virus, qui est limitée à la recherche. Seuls deux laboratoires dans le monde entier sont en mesure de détecter le SEN-V : le Laboratoire DiaSorin situé à Brescia, en Italie, et les National Institutes of Health (NIH) à Bethesda, au Maryland. Dans le présent rapport, nous examinerons les données disponibles qui pourraient permettre d'établir un lien entre le SEN-V et l'hépatopathie.

## SEN-V: characteristics of the virus

SEN-V is an unenveloped linear deoxyribonucleic acid (DNA) virus with a mean length of 3,900 nucleotides and three open reading frames (ORF)<sup>(10,11)</sup>. The nomenclature of the virus is derived from the initials of a patient with HIV from whom the virus was first isolated<sup>(11)</sup>. The virus is sub grouped into eight genotypes, SEN-V: A to H, although it has been suggested that genotypes SEN-V: C and H as well as SEN-V: D and F be combined as a result of homology in ORF 1 which is the largest ORF<sup>(12)</sup>. From a viral evolutionary perspective, SEN-V is distantly but directly related to TTV<sup>(12)</sup> and is grouped within the TTV-related family of viruses *Circoviridae*. This family also includes: TTV, TTV-like minivirus (TLMV), SANBAN, TUS01 and PMV<sup>(12)</sup>. Of the *Circoviridae* family, SEN-V is clustered with SANBAN and TUS01, a group which is the most recent of the family to have evolved from the common ancestor<sup>(12)</sup>. The recent amplification of SEN-V specific complementary DNA (cDNA) from both resected hepatoma and its non-cancerous liver tissue margins from two patients undergoing partial hepatectomy<sup>(13)</sup> suggests that SEN-V may replicate within the liver, as would be expected of a hepatotropic virus, and may replicate via a ribonucleic acid (RNA) intermediate.

## Epidemiology of SEN-V

SEN-V, H and D are the two genotypes which are thought to be associated with NANE hepatitis<sup>(13)</sup>, and most investigations have focused on these two genotypes. These genotypes appear to be endemic throughout the world since they have been found in all countries in which screening has taken place, specifically, Canada<sup>(14-16)</sup>, the U.S.<sup>(13)</sup>, Italy<sup>(10)</sup> and Japan<sup>(15,17)</sup>. The prevalence in a large cohort of healthy American blood donors was reported to be 1.8%<sup>(13)</sup>; a similar prevalence was reported in Italy<sup>(10)</sup>. In Japan, however, the prevalence in healthy blood donors was reported to be higher at 10%<sup>(17)</sup>. The prevalence among healthy Canadians remains unknown. However, a retrospective study of stored blood samples – taken in 1982 from an Inuit population in the Northwest Territories (n=159) – found that 36% of this population were infected with SEN-V<sup>(14)</sup>. The interesting aspect of this study is the very high prevalence in a remote and isolated community, taken in a time period in which parenteral drug use was reportedly rare. This suggests that SEN-V may be endemic in other remote populations throughout the world.

SEN-V is undeniably transmissible via blood-product transfusion. The recent NIH study<sup>(13)</sup> looked at the SEN-V prevalence in post-cardiac surgery patients (as well as a sample of healthy blood donors). SEN-V was found after blood transfusion in 30% (n=286) vs. 3% (n=97) in those who were not transfused ( $p < 0.0001$ ). Furthermore, the likelihood of SEN-V infection increased with the total number of units transfused, from 3% with no transfusion to 45.2% with > 12 units transfused ( $p < 0.0001$ ). Linkage between blood donors and recipients, in terms of SEN-V infection, was 68%. The lack of a greater concordance between donors and recipients was thought to be because of low level viremia in the donors, which was below the lower detection limit of the assay. This explanation is not entirely satisfying, as it does not explain why recipients who did not develop post-transplant NANE hepatitis would have a greater degree of viremia in the absence of immunocompromise.

## Le SEN-V : caractéristiques du virus

Le SEN-V est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) linéaire, non enveloppé, dont la longueur moyenne est de 3 900 nucléotides et qui présente trois cadres de lecture ouverts (ORF)<sup>(10,11)</sup>. Son nom vient des initiales d'un patient infecté par le VIH chez qui on a isolé le virus pour la première fois<sup>(11)</sup>. On compte huit génotypes du SEN-V, soit de A à H; il a toutefois été proposé de combiner les génotypes SEN-V : C et H ainsi que les génotypes SEN-V : D et F à cause de leur homologie au niveau de l'ORF 1, lequel est le plus grand ORF<sup>(12)</sup>. Dans une perspective d'évolution virale, le SEN-V est apparenté, de loin mais directement, avec le TTV<sup>(12)</sup> et est classé dans la famille des *Circoviridae*, qui est reliée au TTV. En plus du TTV, cette famille inclut les virus suivants : le minivirus de type TTV (TLMV), le SANBAN, le TUS01 et le PMV<sup>(12)</sup>. Dans la famille des *Circoviridae*, le SEN-V est regroupé avec le SANBAN et le TUS01; ces virus sont les plus récents parmi les descendants de l'ancêtre commun<sup>(12)</sup>. La récente amplification de l'ADN complémentaire (ADNc) spécifique du SEN-V à partir aussi bien d'un hépatome résecté que de la marge de tissu hépatique sain, prélevés chez deux patients ayant subi une hépatectomie partielle<sup>(13)</sup>, laisse croire que le SEN-V pourrait se répliquer à l'intérieur du foie, comme n'importe quel autre virus hépatotrope, et qu'il pourrait le faire par l'intermédiaire de l'acide ribonucléique (ARN).

## Épidémiologie du SEN-V

Les génotypes H et D sont les deux génotypes du SEN-V que l'on soupçonne être associés à l'hépatite NANE<sup>(13)</sup>, et c'est sur eux que se sont concentrées la plupart des recherches. Ils semblent exister à l'état endémique partout dans le monde; en effet, ils ont été signalés dans tous les pays où un dépistage a été effectué, notamment le Canada<sup>(14-16)</sup>, les É.-U.<sup>(13)</sup>, l'Italie<sup>(10)</sup> et le Japon<sup>(15,17)</sup>. Aux É.-U., dans une grande cohorte de donneurs de sang en santé, la prévalence a été établie à 1,8 %<sup>(13)</sup>; une prévalence du même ordre a été observée en Italie<sup>(10)</sup>. Au Japon, toutefois, la prévalence chez les donneurs de sang en santé était plus élevée, atteignant 10 %<sup>(17)</sup>. La prévalence parmi la population canadienne saine demeure inconnue. Cependant, une étude rétrospective effectuée à partir d'échantillons de sang conservés, qui avaient été prélevés en 1982 dans une population inuite des Territoires du Nord-Ouest (n=159), a révélé que 36 % de cette population était infectée par le SEN-V<sup>(14)</sup>. Ce taux de prévalence très élevé dans une collectivité éloignée et isolée, établi pour une période où l'usage de drogues injectables était censé être rare, est un fait qui mérite notre attention. Il laisse supposer que le SEN-V pourrait être endémique dans d'autres populations éloignées dans le monde.

La transmissibilité du SEN-V par transfusion et administration de produits sanguins ne fait aucun doute. Une étude récente des NIH<sup>(13)</sup> a examiné la prévalence de ce virus chez des patients ayant subi une chirurgie cardiaque (ainsi que dans un échantillon de donneurs de sang en santé). Le SEN-V était présent chez 30 % (n=286) des sujets ayant reçu une transfusion et chez seulement 3 % (n=97) des sujets n'ayant pas reçu de transfusion ( $p < 0,0001$ ). De plus, le risque d'infection par le SEN-V augmentait en fonction du nombre total d'unités transfusées, allant de 3 % en l'absence de transfusion à 45,2 % pour > 12 unités transfusées ( $p < 0,0001$ ). Le lien entre les donneurs et les receveurs de sang pour la transmission de l'infection due au SEN-V était de 68 %. Cette concordance relativement faible serait attribuable à la présence d'une virémie chez les donneurs qui serait inférieure au seuil détectable par la méthode utilisée. Cette hypothèse n'est pas entièrement satisfaisante car elle n'explique pas pourquoi des receveurs qui n'ont pas développé une hépatite NANE à la suite d'une greffe ont un taux de virémie plus élevé sans présenter d'immunosuppression.

Aside from transfusion of blood products, SEN-V can be acquired via parenteral drug use<sup>(11)</sup>. It is possible, however, that SEN-V may be transmitted via other means. The fact that a small proportion of post-surgical patients in the NIH study<sup>(13)</sup> developed SEN-V infection despite the fact that they did not receive any blood transfusions leads to the suggestion that SEN-V may be transmitted via iatrogenic means in a hospital setting. Furthermore, the high prevalence in the 1982 population of isolated Canadian Inuit<sup>(14)</sup> suggests that non-parenteral transmission can occur. Although it is possible that injection drug use was greatly underestimated in this population, it is also possible that SEN-V can be transmitted sexually, perinatally, or by other means.

Despite the high baseline prevalence of SEN-V (1.8% in the U.S., 10% in Japan), the majority of patients who acquire *de novo* transfusion-associated SEN-V infection appear to clear the virus with time. In the NIH study<sup>(13)</sup>, 77% of post-transfusion infected patients cleared the virus, in the majority within a 6-month period after infection. Nonetheless, a few patients did not clear the virus for years, and 13% appeared to have chronic SEN-V infection. It is unknown whether these chronically-infected patients would eventually clear the virus if followed over many years (i.e., decades).

### SEN-V and liver disease

To date, only genotypes SEN-V: H and D have been reported in association with NANE hepatitis, and all clinical studies have been with these two genotypes. Despite the considerable interest in SEN-V as a possible agent of liver disease, there have been very few clinical studies reported and there were no studies published in the peer-reviewed medical literature until 2001. In late 2001, three studies appeared in the literature<sup>(13,16,17)</sup> that attempted to investigate the relationship between SEN-V and liver disease, as well as one other study that has only been published in abstract form<sup>(15)</sup>.

The most well-known study that investigated the association of SEN-V and NANE hepatitis was the NIH study<sup>(13)</sup>. Although large and multi-faceted, including population screening and bench laboratory components, the main aspect of this study investigated post-transfusion hepatitis in a cohort of cardiac surgery patients (Table 1). The study reported on 12 patients who were SEN-V negative pre-transfusion that developed NANE hepatitis. Of these, 11 (92%) were found to have *de novo* SEN-V infection compared to only 55 of 225 patients (24%) who did not develop post-transfusion NANE hepatitis. Moreover, there appeared to be a temporal relationship between the initial detection of SEN-V and

Outre les transfusions et l'administration de produits sanguins, l'utilisation de drogues injectables est un mode possible de transmission du SEN-V<sup>(11)</sup>. Le SEN-V pourrait également être transmis par d'autres voies. Le fait que, dans l'étude des NIH<sup>(13)</sup>, une petite proportion des patients ayant subi une chirurgie cardiaque ont contracté une infection à SEN-V sans avoir reçu de transfusion laisse croire que ce virus pourrait être transmis par voie iatrogène dans les établissements hospitaliers. En outre, la prévalence élevée du SEN-V en 1982 dans une population isolée d'Inuits canadiens<sup>(14)</sup> indique qu'une transmission non parentérale est possible. On peut certes supposer que l'utilisation de drogues injectables dans cette population a été largement sous-estimée, mais il se peut aussi que le SEN-V soit transmissible par voie sexuelle, périnatale ou autre.

Malgré le taux élevé de prévalence de référence du SEN-V (1,8 % aux É.-U. et 10 % au Japon), la majorité des sujets qui contractent *de novo* une infection à SEN-V associée à une transfusion semblent se débarrasser de l'infection avec le temps. Dans l'étude des NIH<sup>(13)</sup>, 77 % des patients infectés par suite d'une transfusion ont éliminé le virus, la plupart dans les 6 mois suivant l'infection. Néanmoins, chez quelques patients, le virus est resté présent pendant de nombreuses années, et chez 13 % de ceux-ci, l'infection par le SEN-V semblait être devenue chronique. On ne sait pas si ces sujets vont finir par se débarrasser du virus s'ils sont suivis pendant de nombreuses années (c.-à-d. des décennies).

### Infection par le SEN-V et hépatopathie

Jusqu'à présent, seuls les génotypes H et D du SEN-V ont été signalés en association avec l'hépatite NANE, et toutes les études cliniques n'ont porté que sur ces deux génotypes. Malgré l'intérêt considérable que présente le SEN-V comme agent possible d'hépatopathies, très peu d'études cliniques ont été effectuées, et aucune n'a été décrite dans des revues médicales évaluées par des pairs avant 2001. À la fin de 2001, trois études portant sur le lien entre le SEN-V et l'hépatopathie ont fait l'objet d'articles<sup>(13,16,17)</sup>, et une étude a été décrite sous forme de résumé seulement<sup>(15)</sup>.

L'étude la plus connue sur le lien entre le SEN-V et l'hépatite NANE est celle des NIH<sup>(13)</sup>. Malgré qu'il s'agissait d'une étude d'envergure à plusieurs volets, notamment une composante de dépistage dans la population et des analyses en laboratoire, cette étude s'est principalement penchée sur la prévalence de l'hépatite post-transfusionnelle dans une cohorte de patients ayant subi une chirurgie cardiaque (tableau 1). L'étude a fait état de 12 patients qui étaient négatifs pour le SEN-V avant la transfusion et qui ont développé une hépatite NANE. Parmi ceux-ci, 11 (92 %) avaient une infection *de novo* due au SEN-V; par ailleurs, seulement 55 des 225 patients (24 %) n'ont pas développé d'hépatite NANE post-transfusionnelle. De plus, il semblait y avoir une relation temporelle entre la détection initiale du SEN-V et une élévation

**Table 1. Prevalence of SEN-V and non-A, non-E (NANE) hepatitis in the National Institutes of Health Study\***

Group	SEN-V infection post-transfusion (%)
NANE hepatitis (n=12)	11 (92%) <sup>†</sup>
No hepatitis (n=225)	55 (24%)
Proportion of total SEN-V infection and NANE hepatitis	16.6%

\* Adapted from Umemura T, Yeo AET, Sottini A et al. *SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis*. *Hepatology* 2001;33:1303-311.

<sup>†</sup> SEN-V infection and NANE hepatitis vs. SEN-V and no hepatitis,  $p < 0.001$

**Tableau 1. Prévalence du SEN-V et de l'hépatite non-A à non-E (NANE) dans l'étude des National Institutes of Health\***

Groupe	Infection à SEN-V post-transfusionnelle (%)
Hépatite NANE (n=12)	11 (92%) <sup>†</sup>
Absence d'hépatite (n=225)	55 (24%)
Proportion du nombre total de cas d'infection à SEN-V avec hépatite NANE	16,6 %

\* Adapté de Umemura T, Yeo AET, Sottini A et coll. *SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis*. *Hepatology* 2001;33:1303-311.

<sup>†</sup> Infection à SEN-V avec hépatite NANE contre infection à SEN-V et absence d'hépatite,  $p < 0,001$

the elevation in serum aminotransferases (mean peak = 396 U/L). Of the 11 patients with NANE hepatitis, SEN-V: H was found in seven, SEN-V: D in two, and the remaining two were co-infected with both genotypes. In the 55 patients with post-transfusion SEN-V without NANE hepatitis, 53% had SEN-V: H, 25% SEN-V: D and the rest were co-infected. SEN-V associated NANE acute hepatitis appeared to become chronic in only two of the patients.

Although the NIH study may appear to support the hypothesis that SEN-V is an agent of NANE hepatitis, it must be emphasized that the vast majority of patients infected with SEN-V after transfusion did not develop NANE hepatitis. In fact, of the 66 patients with post-transfusion SEN-V, 83% did not suffer acute hepatitis. Furthermore, one of the eight patients who were excluded from the analysis because of SEN-V infection pre-transfusion, also developed unexplained acute NANE hepatitis. As well, when investigators compared the group with acute post-transfusion HCV, SEN-V co-infection (n=20), there did not appear to be any difference clinically from the group with only acute HCV infection (n=29); either in terms of acute liver enzyme elevation (serum alanine aminotransferase [ALT]: 604 U/L vs. 649 U/L; p=0.6), or the development of chronic hepatitis. These findings appear inconsistent with a suggestion that SEN-V is a significant hepatitis agent.

In Japan, Shibata et al.<sup>(17)</sup> recently performed a cross-sectional analysis of the prevalence of SEN-V in patients with fulminant, acute and chronic hepatitis, cirrhosis, as well as patients with two forms of chronic autoimmune liver disease: autoimmune hepatitis (AIH) and primary biliary cirrhosis (PBC) (Table 2). In all of the liver disease groups, the prevalence of SEN-V was higher than that of the healthy blood donor controls (10%); however, SEN-V was not significantly more prevalent in those with etiologically

du taux sérique d'aminotransférases (sommet moyen = 396 U/L). Sur les 11 patients présentant une hépatite NANE, le SEN-V: H a été détecté dans sept cas, le SEN-V: D dans deux cas, et les deux autres cas présentaient une co-infection (génotypes H et D). Chez les 55 patients qui ont été infectés par le SEN-V lors d'une transfusion sans développer par la suite d'hépatite NANE, 53 % étaient infectés par le SEN-V: H, 25 % par le SEN-V: D et les autres étaient infectés par ces deux génotypes. Il semble que l'infection par le SEN-V associée à une hépatite NANE aiguë ne soit devenue chronique que chez deux patients.

Si l'étude des NIH peut sembler appuyer l'hypothèse selon laquelle le SEN-V est un agent de l'hépatite NANE, il est important de rappeler que la grande majorité des sujets infectés par le SEN-V lors d'une transfusion n'ont pas développé d'hépatite NANE. En fait, sur les 66 patients présentant une infection à SEN-V post-transfusionnelle, 83 % n'ont pas eu d'hépatite aiguë. De plus, un des huit sujets exclus de l'étude parce qu'ils étaient infectés par le SEN-V avant la transfusion a également développé une hépatite NANE aiguë non expliquée. De même, lorsque les chercheurs ont comparé le groupe des sujets présentant une co-infection post-transfusionnelle aiguë due au VHC et au SEN-V (n=20), il ne semblait pas y avoir de différence clinique avec le groupe de sujets ne présentant qu'une infection aiguë due au VHC (n=29), en ce qui concerne aussi bien l'élévation du taux sérique d'enzymes hépatiques (alanines aminotransférases [ALT] : 604 U/L contre 649 U/L; p=0,6) que l'apparition de l'hépatite chronique. Ces constatations ne concordent pas avec l'hypothèse d'un rôle important du SEN-V comme agent de l'hépatite.

Au Japon, Shibata et coll.<sup>(17)</sup> ont récemment réalisé une analyse transversale pour déterminer la prévalence du SEN-V chez des patients présentant une hépatite fulminante, aiguë ou chronique ou une cirrhose, ainsi que chez des patients atteints de deux formes d'hépatopathie auto-immune chronique : l'hépatite auto-immune (HAI) et la cirrhose biliaire primitive (CBP) (tableau 2). Dans tous les groupes de sujets atteints d'hépatopathie, la prévalence du SEN-V était plus élevée que chez les témoins, soit un groupe de donneurs de sang en santé (10 %); toutefois, la prévalence du SEN-V n'était

**Table 2. Cross-sectional prevalence of SEN-V in acute and chronic liver disease\***

Liver disease	SEN-V infection (%)	P value
Fulminant viral <sup>†</sup> hepatitis (n=15)	5 (33.3%)	0.823
Fulminant non-A to non-C viral hepatitis (NANC) (n=7)	2 (29%)	-
Acute viral <sup>†</sup> hepatitis (n=60)	11 (18%)	0.071
Acute NANC hepatitis (n=26)	4	-
Chronic viral** hepatitis (n=124)	32 (26%)	0.244
Chronic non-A and non-B viral hepatitis (n=15)	6 (40%)	-
Cirrhosis (viral**) (n=78)	21 (27%)	0.158
Cryptogenic cirrhosis (n=15)	7 (47%)	-
Autoimmune hepatitis (n=15)	5 (33.3%)	-
Primary biliary cirrhosis (n=24)	11 (46%)	-

\* Adapted from Shibata M, Wang RYH, Yoshida M et al. *The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver disease and in blood donors in Japan.* J Infect Dis 2001;184:400-04.

<sup>†</sup> Acute viral = hepatitis A, B or C

\*\* Chronic viral = hepatitis B or C

**Tableau 2. Étude transversale de la prévalence du SEN-V dans les cas d'hépatopathie aiguë et chronique\***

Hépatopathie	Infection à SEN-V (%)	Valeur P
Hépatite virale fulminante <sup>†</sup> (n=15)	5 (33,3 %)	0,823
Hépatite virale fulminante non-A à non-C (NANC) (n=7)	2 (29 %)	-
Hépatite virale aiguë <sup>†</sup> (n=60)	11 (18 %)	0,071
Hépatite aiguë NANC (n=26)	4	-
Hépatite virale chronique** (n=124)	32 (26 %)	0,244
Hépatite virale chronique non-A, non-B (n=15)	6 (40 %)	-
Cirrhose (virale**) (n=78)	21 (27 %)	0,158
Cirrhose cryptogénique (n=15)	7 (47 %)	-
Hépatite auto-immune (n=15)	5 (33,3 %)	-
Cirrhose biliaire primitive (n=24)	11 (46 %)	-

\* Adapté de Shibata M, Wang RYH, Yoshida M et coll. *The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver disease and in blood donors in Japan.* J Infect Dis 2001;184:400-04.

<sup>†</sup> Hépatite virale aiguë = hépatite A, B ou C

\*\* Hépatite virale chronique = hépatite B ou C



cryptogenic liver disease (i.e., viral marker negative) compared to those with marker positive viral hepatitis. Similarly, an observational study<sup>(15)</sup> of 50 Canadian and Japanese patients with hepatocellular carcinoma (HCC) did not suggest that SEN-V was more likely in those with cryptogenic HCC (14%, n=7) compared to those with HCV associated HCC (43%, n=23) or hepatitis B virus (HBV)-associated HCC (35%, n=20). Although, the number of patients in the subgroups of these studies was small, leaving the possibility of a beta error, the general impression does not favour the hypothesis that SEN-V is a significant factor in liver disease. In the study of Shibata et al.<sup>(17)</sup> there was a high prevalence of SEN-V in both AIH and PBC, and the investigators correctly noted that these populations are very different in terms of age and medical care received compared to younger healthy blood donors. They did, however, test a very interesting hypothesis that SEN-V infection may indirectly cause autoimmune liver disease via molecular mimicry; but, did not find amino acid homology between SEN-V and the lypoyl-binding domain of pyruvate dehydrogenase complex E2 (the major antigen reactive to antimitochondrial antibody in PBC).

### SEN-V and Liver transplantation

As previously mentioned, the prevalence of idiopathic post-liver transplant graft hepatitis with histologic features that appear viral, has been reported to be as high as 22%<sup>(3)</sup>. Liver transplant recipients require life-long immunosuppression and it is well-appreciated that recurrent graft hepatitis with HBV<sup>(18)</sup> and HCV<sup>(19)</sup> has an aggressive course with marked elevation in liver enzymes, abnormal histology and an abbreviated natural history. These patients are at great risk for acquiring any transfusion-transmitted viral pathogens as they receive not only an allograft but also great quantities of blood products both in the early post-transplant period and in the pre-transplant period. The British Columbia Transplant Society and Health Canada recently published a cross-sectional study which attempted to determine the point-prevalence of SEN-V in liver transplant recipients and correlate the presence of infection with serum liver biochemistry<sup>(16)</sup>. The prevalence of SEN-V in 58 unselected patients was 51.7% and no differences could be detected based on pre-transplant diagnosis, although the subgroups were small. Four patients had cryptogenic cirrhosis pre-transplant and half were SEN-V positive. In the serum liver biochemistry (i.e., serum ALT) (Table 3), there was a statistically non-significant trend for the SEN-V group to have a higher mean serum ALT (82 vs. 41 IU/L;  $p=0.067$ ). When the patients with post-transplant HCV graft recurrence were excluded, however, this trend disappeared. Patients who underwent transplantation for reasons other than HCV did not experience any difference in serum ALT whether they were SEN-V infected or not. Moreover, the overall proportion of patients with an abnormal serum ALT was not significantly different between the SEN-V infected and non-infected groups. Interestingly, even the patients with HCV-graft recurrence, who collectively had a higher mean serum ALT, did not have any significant differences based on SEN-V status. The only significant finding of this study was a temporal trend with regards to SEN-V detection. Similar to the NIH study<sup>(13)</sup>, we found that patients who were no longer post-transplant

pas significativement plus élevée chez les sujets présentant une hépatopathie cryptogénique (c.-à-d. sans marqueur viral détecté) que chez les sujets présentant une hépatite avec marqueur viral positif. Parallèlement, une étude par observation<sup>(15)</sup> de 50 Canadiens et Japonais présentant un hépatocarcinome n'a pas permis de conclure que la prévalence du SEN-V était plus élevée chez les sujets présentant un hépatocarcinome cryptogénique (14 %, n=7) que chez les sujets présentant un hépatocarcinome associé au VHC (43 %, n=23) ou au virus de l'hépatite B (VHB) (35 %, n=20). Même si les sous-groupes utilisés dans ces études étaient plutôt restreints, ce qui peut engendrer une erreur bêta, les résultats ne semblent pas à prime abord confirmer l'hypothèse selon laquelle le SEN-V serait un agent important de l'hépatopathie. Dans l'étude de Shibata et coll.<sup>(17)</sup>, on a constaté une prévalence élevée du SEN-V aussi bien chez les sujets atteints d'HAI que chez ceux souffrant de CBP; à ce sujet, les chercheurs ont fait remarquer, à juste titre, que ces deux populations sont très différentes, sur le plan de l'âge et des soins médicaux reçus, des donneurs de sang en santé et plus jeunes. Cependant, les chercheurs ont mis à l'épreuve une hypothèse très intéressante, selon laquelle l'infection par le SEN-V pourrait indirectement causer une HAI par mimétisme moléculaire; malheureusement, ils n'ont pas observé d'homologie dans la séquence des acides aminés entre le SEN-V et le domaine de liaison lipoyl du complexe E2 du pyruvate déshydrogénase (le principal antigène réagissant à l'anticorps antimitochondries).

### Infection par le SEN-V et greffe du foie

Comme nous l'avons indiqué précédemment, la prévalence de l'hépatite idiopathique consécutive à une greffe du foie présentant des caractéristiques histologiques de nature apparemment virale peut atteindre un taux de 22 %<sup>(3)</sup>, d'après les données recueillies. Les transplantés du foie doivent recevoir un traitement d'immunosuppression toute leur vie, et il est bien connu que l'hépatite récurrente consécutive à une greffe, due au VHB<sup>(18)</sup> et au VHC<sup>(19)</sup>, a une évolution agressive accompagnée d'une élévation marquée des enzymes hépatiques, d'une histologie anormale et d'une histoire naturelle écourtée. Ces patients sont fortement exposés aux agents pathogènes viraux transmissibles par transfusion étant donné qu'ils reçoivent non seulement une allogreffe, mais également de grandes quantités de produits sanguins, aussi bien durant la période suivant immédiatement la transplantation que durant la période précédant cette intervention. La British Columbia Transplant Society et Santé Canada ont récemment rendue publique une étude transversale par laquelle on tentait de déterminer la prévalence ponctuelle du SEN-V chez les transplantés du foie et d'établir une corrélation entre la présence de l'infection et les résultats des analyses biochimiques sériques du foie<sup>(16)</sup>. La prévalence du SEN-V chez 58 patients pris au hasard était de 51,7 %, et l'on n'a pas pu déceler de différence en fonction d'un diagnostic préalable à la greffe, même si les sous-groupes étaient petits. Quatre patients présentaient une cirrhose cryptogénique avant la greffe, et la moitié de ces patients étaient positifs pour le SEN-V. Les analyses biochimiques du foie (p. ex., les ALT sériques) (tableau 3) ont révélé pour le groupe infecté par le SEN-V une tendance statistiquement non significative à présenter un taux moyen d'ALT sériques plus élevé (82 contre 41 UI/L;  $p=0,067$ ). Cependant, lorsqu'on excluait les patients présentant une hépatite post-transplantation récurrente due au VHC, cette tendance disparaissait. Chez les patients qui avaient subi une greffe pour des raisons autres qu'une infection due au VHC, on n'observait pas de différence dans les taux d'ALT sériques, qu'ils soient infectés par le SEN-V ou non. Qui plus est, la proportion totale de patients présentant des taux anormaux d'ALT ne différait pas de façon significative entre le groupe infecté par le SEN-V et le groupe non infecté. Fait intéressant, même chez les patients présentant une hépatite post-transplantation récurrente due au VHC, qui collectivement avaient un taux moyen d'ALT

**Table 3. SEN-V and serum alanine aminotransferase (ALT) post-liver transplant\***

SEN-V group	Proportion with abnormal serum ALT (%)	P value
SEN-V positive (n=28)	7 (25%)	0.57
SEN-V negative (n=30)	10 (33.3%)	
SEN-V group (overall)	Mean serum ALT <sup>†</sup> (%)	P value
SEN-V positive	82 IU/L	0.067
SEN-V negative	41 IU/L	
SEN-V group (with hepatitis C virus [HCV] recurrence)	Proportion with abnormal serum ALT (%)	P value
SEN-V positive	140 IU/L	0.665
SEN-V negative	105 IU/L	
SEN-V group (HCV negative)	Proportion with abnormal serum ALT (%)	P value
SEN-V positive	34.9 IU/L	0.968
SEN-V negative	34.5 IU/L	

\* Adapted from Yoshida EM, Buczkowski A, Giulivi A et al. *A cross-sectional study of SEN virus in liver transplant recipients*. *Liver Transpl* 2001;7:521-25.

<sup>†</sup> upper limit of normal = 50 IU/L

(32 vs. 16.8 months;  $p=0.021$ ) were less likely to have SEN-V infection. Overall, the findings of our study suggest that SEN-V, as an isolated agent, does not appear to affect graft function.

### Conclusion

The information on SEN-V and liver disease is still very limited, therefore more clinical studies are greatly needed. So far, the currently available clinical evidence suggests that, at most, SEN-V may result in an acute self-limited NANE hepatitis in a minority of newly infected patients. There is no convincing evidence to date that would suggest that SEN-V can cause chronic hepatitis, end-stage cirrhosis or is a risk factor for the development of hepatocellular cancer. Moreover, it appears that the baseline prevalence of SEN-V in the healthy population may be quite high depending on the community. Taking this information into consideration, it is difficult to state that the public is at risk from SEN-V and it is not appropriate to advocate universal SEN-V screening of the nation's blood-supply at this current time.

**Tableau 3. Infection à SEN-V et taux d'alanines aminotransférases (ALT) sériques après une greffe du foie\***

Groupe SEN-V	Proportion avec taux anormal d'ALT (%)	Valeur P
Positifs pour le SEN-V (n=28)	7 (25 %)	0,57
Négatifs pour le SEN-V (n=30)	10 (33, 3 %)	
Groupe SEN-V (tous les sujets)	Taux moyen d'ALT <sup>†</sup> (%)	Valeur P
Positifs pour le SEN-V	82 UI/L	0,067
Négatifs pour le SEN-V	41 UI/L	
Groupe SEN-V (avec hépatite récurrente due au virus de l'hépatite C [VHC])	Proportion avec taux anormal d'ALT (%)	Valeur P
Positifs pour le SEN-V	140 UI/L	0,665
Négatifs pour le SEN-V	105 UI/L	
Groupe SEN-V (négatifs pour le VHC)	Proportion avec taux anormal d'ALT (%)	Valeur P
Positifs pour le SEN-V	34,9 UI/L	0,968
Négatifs pour le SEN-V	34,5 UI/L	

\* Adapté de Yoshida EM, Buczkowski A, Giulivi A et coll. *A cross-sectional study of SEN virus in liver transplant recipients*. *Liver Transpl* 2001;7:521-25.

<sup>†</sup> limite supérieure de la normale = 50 UI/L

sériques plus élevé, on ne relevait pas de différence significative suivant qu'ils étaient ou non infectés par le SEN-V. La seule constatation significative qui a pu être tirée de cette étude était une tendance temporelle en ce qui concerne la détection du SEN-V. Comme dans l'étude des NIH<sup>(13)</sup>, on a constaté que les patients qui n'étaient plus en période post-transplantation (32 contre 16,8 mois;  $p=0,021$ ) étaient moins nombreux à présenter une infection par le SEN-V. Dans l'ensemble, notre étude porte à croire que le SEN-V, comme agent isolé, n'affecte pas la fonction du greffon.

### Conclusion

L'information sur le lien entre le SEN-V et l'hépatopathie est encore très limitée; il est donc important d'entreprendre d'autres études cliniques. D'après les données cliniques recueillies jusqu'à présent, il semble que le SEN-V pourrait, tout au plus, entraîner une hépatite NANE spontanément résolutive chez une minorité de patients nouvellement infectés. Nous ne disposons pas de données concluantes qui donneraient à penser que l'infection par le SEN-V pourrait aboutir à une hépatite chronique ou à une cirrhose terminale, ou qu'elle pourrait constituer un facteur de risque dans l'apparition d'un hépatocarcinome. Qui plus est, il semblerait que le taux de prévalence de référence du SEN-V dans la population saine peut être assez élevé, selon la population étudiée. À la lumière de ces constatations, il est difficile d'affirmer que le SEN-V représente un risque pour la population, et il n'est donc pas indiqué d'instituer un programme de dépistage universel du SEN-V dans les banques de sang du pays, à l'heure actuelle.

## References

1. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. *The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States*. N Engl J Med 1992;327:1899-1905.
2. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL et al. *Cryptogenic liver disease in the United States: further evidence for non-A, non-B and non-C hepatitis*. Am J Gastroenterol 1994;89:1836-839.
3. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD et al. *Hepatitis after liver transplantation: the role of known and unknown viruses*. Liver Transpl Surg 1998;6:461-68.
4. Alter HJ, Nakaatsuji Y, Melpolder J et al. *The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and relation to liver disease*. N Engl J Med 1997;336:747-54.
5. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT et al. *Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G infection*. N Engl J Med 1997;336:741-46.
6. Sarrazin C, Herrmann G, Roth WK et al. *Prevalence and clinical and histological manifestations of hepatitis G/GB infections in patients with elevated aminotransferases of unknown etiology*. J Hepatol 1997;27:276-83.
7. Viazov S, Ross RS, Varenholz C et al. *Lack of evidence for an association between TTV infection and severe liver disease*. J Clin Virol 1998;11:183-87.
8. Gimenez-Barcons M, Fornis X, Ampurdanes S et al. *Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver disease*. J Hepatol 1999;30:1028-34.
9. Umemura T, Donahue P, Sotini A et al. *The incidence of SEN virus infection intransfusion-associated hepatitis*. Antiviral Ther 2000;5(suppl 1):G.11 [abstract].
10. Primi D, Sortini A. *Identification and characterization of SEN virus, a family of novel DNA viruses*. Antiviral Ther 2000;5(suppl 1):G.7 [abstract].
11. Primi D, Fiordalisi G, Mantero JL et al. *Identification of SEN-V genotypes*. World Intellectual Property Organization. Available from: < esp@cenet >. (international patent application published under the patent co-operation treaty). Date of access: May 2000.
12. Tanaka Y, Primi D, Wang RYH et al. *Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family*. J Infect Dis 2001;183:359-67.
13. Umemura T, Yeo AET, Sottini A et al. *SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis*. Hepatology 2001;33:1303-11.
14. Wong SG, Primi D, Giulivi A et al. *Insights into SEN-V transmission*. Hepatology 2000;32 pt 2 of 2:382A [abstract].
15. Momosaki S, Umemura T, Scudamore CH et al. *The prevalence of SEN-V infection in patients with hepatocellular carcinoma*. Hepatology 2000;32 pt 2 of 2:448A [abstract].
16. Yoshida EM, Buczkowski A, Giulivi A et al. *A cross-sectional study of SEN virus in liver transplant recipients*. Liver Transpl 2001;7:521-25.
17. Shibata M, Wang RYH, Yoshida M et al. *The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver disease and in blood donors in Japan*. J Infect Dis 2001;184:400-04.
18. Samuel D, Muller R, Alexander G et al. *Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen*. N Engl J Med 1993;329:1842-847.

## Références

1. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et coll. *The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States*. N Engl J Med 1992;327:1899-1905.
2. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL et coll. *Cryptogenic liver disease in the United States: further evidence for non-A, non-B and non-C hepatitis*. Am J Gastroenterol 1994;89:1836-839.
3. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD et coll. *Hepatitis after liver transplantation: the role of known and unknown viruses*. Liver Transpl Surg 1998;6:461-68.
4. Alter HJ, Nakaatsuji Y, Melpolder J et coll. *The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and relation to liver disease*. N Engl J Med 1997;336:747-54.
5. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT et coll. *Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G infection*. N Engl J Med 1997;336:741-46.
6. Sarrazin C, Herrmann G, Roth WK et coll. *Prevalence and clinical and histological manifestations of hepatitis G/GB infections in patients with elevated aminotransferases of unknown etiology*. J Hepatol 1997;27:276-83.
7. Viazov S, Ross RS, Varenholz C et coll. *Lack of evidence for an association between TTV infection and severe liver disease*. J Clin Virol 1998;11:183-87.
8. Gimenez-Barcons M, Fornis X, Ampurdanes S et coll. *Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver disease*. J Hepatol 1999;30:1028-34.
9. Umemura T, Donahue P, Sotini A et coll. *The incidence of SEN virus infection intransfusion-associated hepatitis*. Antiviral Ther 2000;5(suppl 1):G.11 [abstrait].
10. Primi D, Sortini A. *Identification and characterization of SEN virus, a family of novel DNA viruses*. Antiviral Ther 2000;5(suppl 1):G.7 [abstrait].
11. Primi D, Fiordalisi G, Mantero JL et coll. *Identification of SEN-V genotypes*. World Intellectual Property Organization. Disponible de : < esp@cenet >. (international patent application published under the patent co-operation treaty). Date d'accès : mai 2000.
12. Tanaka Y, Primi D, Wang RYH et coll. *Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family*. J Infect Dis 2001;183:359-67.
13. Umemura T, Yeo AET, Sottini A et coll. *SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis*. Hepatology 2001;33:1303-11.
14. Wong SG, Primi D, Giulivi A et coll. *Insights into SEN-V transmission*. Hepatology 2000;32 pt 2 of 2:382A [abstrait].
15. Momosaki S, Umemura T, Scudamore CH et coll. *The prevalence of SEN-V infection in patients with hepatocellular carcinoma*. Hepatology 2000;32 pt 2 of 2:448A [abstrait].
16. Yoshida EM, Buczkowski A, Giulivi A et coll. *A cross-sectional study of SEN virus in liver transplant recipients*. Liver Transpl 2001;7:521-25.
17. Shibata M, Wang RYH, Yoshida M et coll. *The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver disease and in blood donors in Japan*. J Infect Dis 2001;184:400-04.
18. Samuel D, Muller R, Alexander G et coll. *Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen*. N Engl J Med 1993;329:1842-847.

19. Charlton M, Seaberg E. *Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplant Database*. *Liver Transpl Surg* 1999;5(suppl):S107-14.

**Source:** EM Yoshida, MD, MHS, FRCP(C), Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia.

19. Charlton M, Seaberg E. *Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplant Database*. *Liver Transpl Surg* 1999;5(suppl):S107-14.

**Source :** D' EM Yoshida, MHS, FRCP(C), Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver (Colombie-Britannique).

***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

Rachel Geitzler  
Editor  
(613) 952-3299

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  
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2  
Ottawa, Ontario K1A 0L2

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: \$96 (plus applicable taxes) in Canada; \$126 (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 2002

***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

Rachel Geitzler  
Rédactrice  
(613) 952-3299

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, pré Tunney, I.A. 0602C2  
Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

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 : 96 \$ (et frais connexes) au Canada; 126 \$ 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 2002