

Canada Communicable Disease Report

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date of Publication: 15 January 2000

Vol. 26-02

Date de publication : 15 janvier 2000

Contained in this issue:

Transfusion-Transmitted Babesiosis in Ontario: First Reported Case in Canada	9
World Survey of Rabies, 1997	13

Contenu du présent numéro :

Babésiose post-transfusionnelle en Ontario : premier cas signalé au Canada	9
Enquête mondiale sur la rage, 1997	13

TRANSFUSION-TRANSMITTED BABESIOSIS IN ONTARIO: FIRST REPORTED CASE IN CANADA

Introduction

Human babesiosis is a tick-borne zoonosis caused by protozoa of the genus *Babesia*. While the genus comprises over one hundred species, most cases of human babesiosis in North America are caused by *Babesia microti*⁽¹⁻⁴⁾. The great majority of these cases are transmitted by the bite of the deer or blacklegged tick, *Ixodes scapularis*⁽²⁻⁴⁾. The clinical manifestations of babesiosis range from asymptomatic to severe and occasionally fatal disease characterized by fever, intravascular hemolysis, hemoglobinuria, and renal failure. Severe disease is more common in asplenic individuals, elderly patients, and those with underlying immunodeficiency states including the acquired immunodeficiency syndrome^(5,6).

Babesia parasites invade and survive within erythrocytes. They remain viable under blood bank conditions and there have been several well documented cases of babesiosis acquired from blood transfusion in the United States⁽⁷⁻¹¹⁾. We report the first transfusion-transmitted case of babesiosis in Canada.

Methods

Whole blood samples from the blood donors and the recipient were examined using Giemsa-stained thick and thin films and by the polymerase chain reaction (PCR) for parasite DNA. At least 400 thick smear fields were examined at a magnification of 1,000 times. In addition, at least 400 thin smear fields were examined at a magnification of 1,000 times. Genomic DNA was extracted from whole blood using Qiagen columns and *Babesia* DNA was amplified as previously described^(1,12).

Serum specimens were also tested at the United States Centers for Disease Control and Prevention by indirect immunofluorescent antibody (IFA) assay for reactivity to *B. microti* and for human monocytic and human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease (by enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA] and Western blot) by the Ontario Provincial Ministry of Health laboratory.

BABÉSIOSSE POST-TRANSFUSIONNELLE EN ONTARIO : PREMIER CAS SIGNALÉ AU CANADA

Introduction

La babésiose humaine est une zoonose transmise par des tiques qui est causée par un protozoaire du genre *Babesia*. Plus d'une centaine d'espèces appartiennent à ce genre, mais la plupart des cas de babésiose humaine en Amérique du Nord sont dus à *Babesia microti*⁽¹⁻⁴⁾. La grande majorité de ces cas sont transmis par la morsure de la tique occidentale à pattes noires, *Ixodes scapularis*⁽²⁻⁴⁾. Le tableau clinique varie, allant d'une infection asymptomatique à une maladie grave parfois fatale, caractérisée par de la fièvre, une hémolyse intravasculaire, une hémoglobinurie et une insuffisance rénale. Sont plus souvent atteints d'une maladie grave les sujets splénectomisés, les patients âgés et ceux qui souffrent d'un déficit immunitaire sous-jacent, notamment d'un syndrome d'immunodéficience acquise^(5,6).

Les parasites du genre *Babesia* envahissent les érythrocytes et survivent à l'intérieur de ces derniers. Ils demeurent viables dans les banques de sang et il existe plusieurs cas bien documentés de babésiose transmise par des transfusions sanguines aux États-Unis⁽⁷⁻¹¹⁾. Le présent rapport fait état du premier cas de babésiose post-transfusionnelle au Canada.

Méthodologie

Des échantillons de sang total prélevés chez les donneurs de sang et le receveur ont été examinés au moyen de frottis sanguins (gouttes minces et épaisses) avec coloration de Giemsa et d'une réaction d'amplification par la polymérase (PCR) pour l'analyse de l'ADN du parasite. Au moins 400 champs sur gouttes épaisses ont été examinés, agrandis 1 000 fois. De plus, au moins 400 champs sur gouttes minces ont été examinés, agrandis 1 000 fois. L'ADN génomique a été extrait du sang total à l'aide de colonnes Qiagen, et l'ADN de *Babesia* a été amplifié par la méthode déjà décrite^(1,12).

Des échantillons de sérum ont également été testés aux Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, par immunofluorescence indirecte (IFA) pour détecter les réactions à *B. microti* et une ehrlichiose monocyttaire ou granulocytaire humaine, et le Laboratoire du ministère provincial de la Santé de l'Ontario a effectué un dosage immunoenzymatique (ELISA) et un Western blot pour déterminer s'il s'agissait d'une maladie de Lyme.

Case report of the blood recipient

The recipient was a 53-year-old immunocompetent spleen-intact woman who had emigrated from Pakistan to Canada in 1988. One year previously she had returned to visit Pakistan for 4 weeks. Her past medical history included asthma and α -thalassemia. She initially presented on 23 October 1998 with a history of dyspepsia and melena stools. Her hemoglobin was 69 g/L and on 6 November 1998 she was transfused with three units of packed red blood cells (PRBCs). Her post-transfusion hemoglobin was 106 g/L. Endoscopy of her upper gastrointestinal tract and abdominal computed tomography scans performed at that time were normal. She was readmitted on 25 February 1999 for colonoscopy. She was noted to have a hemoglobin of 70 g/L and was transfused with two additional units of PRBCs. Her post-transfusion hemoglobin was 104 g/L. Her colonoscopy was normal but a small bowel follow-through examination revealed an annular tumor of her small intestine. On 9 March 1999 she underwent laparoscopic resection of the tumor without complication. However, she was readmitted on 11 April 1999 following a 7-day history of high fever, chills, diaphoresis, nausea, and weakness.

Her physical examination on admission was unremarkable with the exception of a temperature of 40° C. Laboratory investigations on this admission demonstrated a hemoglobin of 66 g/L (normal 120 g/L to 140 g/L), a white blood cell count of 4.2×10^9 /L, an elevated total bilirubin of 31 μ mol/L (normal < 17 μ mol/L). Her lactate dehydrogenase level was elevated at 161 U/L (normal 45 U/L to 90 U/L) and her aspartate aminotransferase level was elevated at 63 U/L (normal < 35 U/L). Examination of peripheral blood smears revealed intraerythrocytic ring forms initially attributed to *Plasmodium falciparum* infection at a parasitemia of 2.5%. However, smears were reviewed at the Tropical Disease Unit of the Toronto Hospital; a diagnosis of babesiosis was confirmed by the presence of typical intraerythrocytic forms of babesiosis and by PCR results which were positive for *B. microti* DNA. The recipient was treated with quinine (600 mgs TID for 7 days) and clindamycin (600 mgs TID for 7 days). She responded promptly and was asymptomatic 3 months later at follow up. Follow-up blood smears were negative for *Babesia*.

Investigation of blood donors

The recipient received a total of five units of PRBCs from five donors during hospitalizations in November 1998 and February 1999.

During the November 1998 admission, the recipient received three units of PRBCs from three donors. The first donor was a 46-year-old male who had donated blood nine times previously. He had travelled to Pennsylvania in March of 1998 and had camped in a rural area in Ontario. He did not remember any tick bites and remained well in follow up. He returned for follow-up serologic and PCR testing for babesiosis. His Giemsa-stained thick and thin films, *Babesia* serology, and PCR for *Babesia* DNA were all negative.

The second donor was a 43-year-old female who had donated blood products eight times previously. She had not travelled outside Canada in the last year and had undertaken no camping or rural travel within Canada. She also remained well. Her Giemsa-stained thick and thin films, *Babesia* serology, and PCR for *Babesia* DNA were also negative.

The third donor was a 22-year-old male, first-time donor who had traveled to Taiwan in January 1998 and to urban areas in the United States in August 1998 (Chicago and West Lafayette). This individual remained well during and after travel. This donor did not return to provide a follow-up blood sample.

Rapport de cas sur le receveur

La personne qui a reçu le sang était une femme de 53 ans immunocompétente dont la rate était intacte et qui avait émigré du Pakistan au Canada en 1988. Un an auparavant, elle était retournée au Pakistan pour une visite de 4 semaines. Ses antécédents médicaux incluaient asthme et thalassémie α . Elle s'est tout d'abord présentée le 23 octobre 1998, se plaignant d'une dyspepsie et de la présence de sang noir dans les selles. Son hémoglobine se situait à 69 g/L et, le 6 novembre 1998, elle a reçu trois unités de culot globulaire.

Son hémoglobine après la transfusion est remontée à 106 g/L. Les résultats de l'endoscopie digestive haute et de la tomодensitométrie abdominale alors effectuée étaient normaux. Elle a été réhospitalisée le 25 février 1999 pour subir une coloscopie. Comme son hémoglobine était de 70 g/L, elle a reçu deux unités additionnelles de culot globulaire. Son hémoglobine post-transfusionnelle s'élevait à 104 g/L. Les résultats de la coloscopie étaient normaux, mais un transit du grêle a révélé la présence d'une tumeur de forme annulaire. Le 9 mars 1999, la patiente a subi une résection laparoscopique de la tumeur sans complication. Elle a toutefois été réhospitalisée le 11 avril 1999 pour une forte fièvre, des frissons, une diaphorèse, des nausées et une faiblesse qui persistaient depuis 7 jours.

L'examen physique au moment de son admission n'a rien montré de particulier si ce n'est une température de 40 °C. Des épreuves de laboratoire effectuées au moment de l'admission ont révélé une hémoglobinémie de 66 g/L (normale de 120 g/L à 140 g/L), un nombre de globules blancs de $4,2 \times 10^9$ /L, un taux élevé de bilirubine totale, soit 31 μ mol/L (normale < 17 μ mol/L). Son taux de lactate-déhydrogénase était élevé, se situant à 161 U/L (normale de 45 U/L à 90 U/L) et son taux d'aspartate aminotransférase était élevé, soit 63 U/L (normale < 35 U/L). L'examen des frottis du sang périphérique a mis en évidence des parasites annulaires intra-érythrocytaires attribués initialement à une infection à *Plasmodium falciparum* et une parasitémie de 2,5 %. Les frottis ont cependant été réexaminés à l'unité des maladies tropicales du Toronto Hospital; un diagnostic de babésiose a été confirmé par la présence de formes intra-érythrocytaires typiques de *Babesia* et par les résultats de la PCR, qui étaient positifs pour l'ADN de *B. microti*. De la quinine (600 mg 3 fois/jour pendant 7 jours) et de la clindamycine (600 mg 3 fois/jour pendant 7 jours) ont été administrées à la patiente. Elle a réagi rapidement et était asymptomatique lors du suivi 3 mois plus tard. Les frottis sanguins de contrôle étaient négatifs pour *Babesia*.

Enquête sur les donneurs de sang

La patiente a reçu en tout cinq unités de culot globulaire provenant de cinq donneurs durant ses deux séjours à l'hôpital, en novembre 1998 et en février 1999.

Durant son hospitalisation en novembre 1998, elle a reçu trois unités de culot globulaire de trois donneurs. Le premier donneur était un homme de 46 ans qui avait donné du sang neuf fois auparavant. Il avait voyagé en Pennsylvanie en mars 1998 et avait campé dans des régions rurales de l'Ontario. Il ne se souvenait pas d'avoir été mordu par des tiques et est demeuré bien portant par la suite. Il est revenu subir une sérologie de contrôle et un examen par PCR pour la détection d'une babésiose. Les résultats des frottis sanguins en gouttes minces et épaisses colorées par la méthode de Giemsa, des tests sérologiques de détection de *Babesia* et de l'analyse de l'ADN de *Babesia* par PCR étaient tous négatifs.

Le deuxième donneur était une femme de 43 ans qui avait déjà donné huit fois des produits sanguins. Elle n'avait pas voyagé à l'extérieur du Canada au cours de l'année précédente ni n'avait campé ou voyagé dans des régions rurales au Canada. Elle est également demeurée en bonne santé. L'examen de sang en gouttes minces et épaisses avec coloration de Giemsa, la sérologie de la babésiose et la PCR étaient aussi négatifs.

Le troisième donneur était un homme de 22 ans qui donnait du sang pour la première fois et qui avait visité Taïwan en janvier 1998 et avait voyagé dans des régions urbaines des États-Unis en 1998 (Chicago et West Lafayette). Le sujet est demeuré en bonne santé durant et après ses voyages. Il n'est pas revenu pour donner un échantillon sérologique de contrôle.

During the February 1999 admission, the recipient received two units of PRBCs from two donors. One was a 48-year-old male who had donated blood nine times previously. He donated a unit of PRBCs on 6 February 1999, which was transfused into the recipient on 26 February. He provided a recent history of travel to South America but no travel on the continental United States in the last 3 years. He remained well and submitted a follow-up blood sample. His thick and thin films, *Babesia* serology, and PCR for *Babesia* DNA were negative.

The last donor was a 40-year-old male who had donated blood twice previously. He gave a history of camping in rural and forested areas in Cape Cod in August 1998. He did not remember receiving any tick bites and he denied any febrile illnesses during or after his return from Cape Cod. He donated a unit of blood on 6 February 1999 which was transfused into the recipient on 25 February 1999. He also gave a travel history of visiting the United States (Arizona, St. Louis, New York City, and Michigan) in the previous year. He provided a follow-up blood sample. His blood sample was positive for *B. microti* by blood smear and by PCR. His *Babesia* serology was also positive at a titer of 1:1024 by IFA. He was negative for ehrlichiosis and Lyme disease by serologic testing. He received treatment with clindamycin (600 mgs TID for 7 days) and quinine (600 mgs TID for 7 days) and remained well in follow up. Repeat blood smears at 1 month post therapy were negative.

Discussion

This is the first report of transfusion-transmitted babesiosis in Canada and only the third and fourth cases of *B. microti* infection recognized in this country.

As was the case for the donor in this report, individuals infected with babesiosis may remain asymptomatic but parasitemic for months to years following tick-transmitted disease⁽¹³⁾. Since the parasite remains infective under blood-banking conditions, transfusion associated babesiosis is a risk of transfusion with blood components including platelet concentrates, PRBCs, and frozen, thawed, and deglycerolized erythrocytes⁽⁷⁻¹¹⁾. The risk of acquiring babesiosis from a blood transfusion in Canada is unknown but would be expected to be very low. A study of transfusion recipients in Connecticut, an area endemic for babesiosis, reported a risk of 0.17% per unit of transfused PRBCs⁽¹¹⁾.

In Canada, blood banks do not routinely inquire of donors about travel to *Babesia*-endemic areas (e.g. Cape Cod, Martha's Vineyard, Connecticut), tick bites, or a past history of babesiosis. However, since most immunocompetent individuals who acquire babesiosis do not remember a tick bite and since most will have either minimal or no symptoms, this deferral practice would be unlikely to identify most *Babesia*-infected donors. The great majority of cases of babesiosis in the northeastern United States are acquired during peak deer tick activity (June-September)⁽³⁾. Consequently, the greatest risk of transfusion-transmitted babesiosis would be expected to occur during the summer season⁽¹¹⁾. However, since infected individuals may remain parasitemic for up to years and since PRBCs are stored for up to 42 days, even seasonal deferral of potential high-risk donors would not be expected to prevent transfusion-associated babesiosis.

Similar to previously reported cases of transfusion-associated babesiosis in the United States, the recipient of *Babesia*-infected blood products in this case developed moderate to severe manifestations of infection⁽⁷⁾. Severe and occasionally fatal disease may occur in certain risk groups especially those who are elderly, splenectomized, or otherwise immunocompromised. Both the donor and recipient in this series were treated with a combination of quinine and clindamycin, and both had a satisfactory clinical and/or parasitologic response. However, there have been a number of recent reports including a case of imported babesiosis in our own experience that have not responded optimally to this traditional therapy. These

Durant son séjour à l'hôpital en février 1999, la patiente a reçu deux unités de culot globulaire de deux donneurs. L'un était un homme de 48 ans qui avait donné neuf fois du sang auparavant. Il a donné une unité de culot globulaire le 6 février 1999, qui a été transfusée à la patiente le 26 février. Il avait voyagé récemment en Amérique du Sud mais ne s'était pas rendu depuis 3 ans dans la partie continentale des États-Unis. Il est demeuré bien portant et a soumis un échantillon sérologique de contrôle. Les résultats de l'examen en gouttes minces et épaisses, de la sérologie de la babésiose et de la PCR étaient négatifs.

Le dernier donneur était un homme de 40 ans qui avait déjà donné deux fois du sang. Il avait campé dans des zones rurales et forestières de Cape Cod en août 1998. Il ne se rappelait pas avoir été mordu par des tiques et a déclaré n'avoir jamais souffert d'une maladie fébrile pendant ou après son séjour à Cape Cod. Il a donné une unité de sang le 6 février 1999, laquelle a été transfusée à la patiente le 25 février 1999. Il a également dit avoir visité les États-Unis (Arizona, St. Louis, ville de New York et Michigan) au cours de l'année précédente. Il a fourni un échantillon sérologique de contrôle. Ce dernier était positif pour *B. microti* au frottis sanguin et par PCR. Les tests sérologiques de dépistage de la babésiose étaient également positifs, l'IFA révélant un titre de 1:1024. Il était séronégatif pour l'erlichiose et la maladie de Lyme. On lui a administré de la clindamycine (600 mg 3 fois/jour pendant 7 jours) et de la quinine (600 mg 3 fois/jour pendant 7 jours) et il est demeuré bien portant lors du suivi. Des frottis sanguins répétés 1 mois après le traitement étaient négatifs.

Analyse

Il s'agit du premier rapport de cas de babésiose post-transfusionnelle au Canada et des troisième et quatrième cas seulement d'infection à *B. microti* confirmés dans ce pays.

À l'exemple du donneur dans ce rapport, les sujets atteints de babésiose peuvent demeurer asymptomatiques, mais la parasitémie persiste pendant des mois à des années après la transmission de la maladie par des tiques⁽¹³⁾. Comme le parasite demeure infectieux dans les banques de sang, les personnes qui reçoivent des constituants sanguins, notamment des concentrés de plaquettes, des culots globulaires et des érythrocytes congelés, décongelés et déglycérolés courent le risque de contracter une babésiose⁽⁷⁻¹¹⁾. On ne connaît pas l'ampleur du risque de babésiose post-transfusionnelle au Canada mais il devrait être très faible. Une étude des personnes transfusées au Connecticut, où la babésiose est endémique, fait état d'un risque de 0,17 % par unité de culot globulaire transfusée⁽¹¹⁾.

Au Canada, les banques de sang n'interrogent pas systématiquement les donneurs concernant les voyages effectués dans des zones où la babésiose est endémique (p. ex., Cape Cod, Martha's Vineyard, Connecticut), les morsures de tiques ou les antécédents de babésiose. Toutefois, comme la plupart des personnes immunocompétentes qui contractent une babésiose ne se rappellent pas avoir été mordues par des tiques et présentent peu ou pas de symptômes, cette pratique d'exclusion ne permettrait probablement pas d'identifier la plupart des donneurs infectés par *Babesia*. La grande majorité des cas de babésiose dans le nord-est des États-Unis a été contractée durant les mois où les Ixodidés sont le plus actifs (de juin à septembre)⁽³⁾. Le risque de babésiose post-transfusionnelle devrait donc être le plus élevé durant l'été⁽¹¹⁾. Comme la parasitémie peut persister chez les sujets infectés pendant des années et comme les culots globulaires sont conservés pendant une période pouvant aller jusqu'à 42 jours, même une exclusion saisonnière des donneurs potentiels à haut risque ne devrait pas permettre de prévenir la babésiose post-transfusionnelle.

À l'exemple d'autres cas déjà signalés de babésiose post-transfusionnelle aux États-Unis, la patiente qui a reçu des produits sanguins contaminés par *Babesia* a présenté des signes modérés à sévères d'infection⁽⁷⁾. La maladie peut être grave et parfois mortelle dans certains groupes à risque, en particulier chez les personnes âgées, splénectomisées ou présentant un déficit immunitaire. Le donneur comme la personne transfusée ont reçu une association de quinine et de clindamycine et la réponse clinique ou parasitologique a été dans les deux cas satisfaisante. Un certain nombre de cas ont cependant été signalés récemment, dont un cas de babésiose importé parmi notre clientèle qui n'a pas très bien répondu à ce traitement classique. La

patients have however generally responded to the combination of azithromycin and atovaquone^(14,15).

Babesiosis is a significant public health problem in several regions of the northeastern United States. As the tick vector increases in geographic distribution^(2,16,17), an increase in the incidence of babesiosis and subsequent transfusion-transmitted infections may occur. In addition to *B. microti*, tick-borne and transfusion-associated infection with related parasites including WAI and MOI have recently been reported^(18,19).

Given the millions of Canadians who visit *Babesia*-endemic regions of the United States each year, we must anticipate an increase in the number of cases of imported babesiosis and the potential for transfusion-transmitted disease in this country. Our own anecdotal experience with five documented cases of babesiosis in Toronto residents within the last 2 years supports this contention. Canadian physicians must consider babesiosis in the differential diagnosis of a patient who developing fever or a hemolytic reaction after a recent blood transfusion. Prompt recognition and an accurate diagnosis are important since *Babesia* infections respond to therapy and may be severe or fatal in certain risk groups. Improved strategies to prevent transfusion-associated babesiosis are required.

References

1. dos Santos CC, Kain KC. *Two tick-borne diseases in one: a case report of concurrent babesiosis and Lyme disease in Ontario*. CMAJ 1999;160:1851-53.
2. Daniels TJ, Falco RC, Schwartz I et al. *Deer ticks (Ixodes scapularis) and the agents of Lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis in a New York City park*. Emerg Infect Dis 1997;3:353-55.
3. White DJ, Talarico J, Chang H-G et al. *Human babesiosis in New York State. Review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors*. Arch Intern Med 1998;158:2149-54.
4. Meldrum DC, Birkhead GS, White DJ et al. *Human babesiosis in New York State: an epidemiological description of 136 cases*. Clin Infect Dis 1992;15:1019-23.
5. Spach DH, Liles WC, Campbell GL et al. *Tick-borne diseases in the United States*. New Engl J Med 1993;329:936-47.
6. Benezra D, Brown AE, Polsky B et al. *Babesiosis and infection with human immunodeficiency virus*. Ann Int Med 1987;107:944.
7. Dobroszycki J, Herwaldt BL, Boctor F et al. *A cluster of transfusion-associated babesiosis cases traced to a single asymptomatic donor*. JAMA 1999;281:927-30.
8. Eberhard ML, Walker EM, Steurer FJ. *Survival and infectivity of Babesia in blood maintained at 25° C and 2°-4° C*. J Parasitol 1995;81:790-92.
9. Popovsky MA. *Transfusion-transmitted babesiosis*. Transfusion 1991;31:296-98.
10. Mintz ED, Anderson JF, Cable RG et al. *Transfusion-transmitted babesiosis: a case report from a new endemic area*. Transfusion 1991;31:365-68.
11. Gerber MA, Shapiro ED, Krause PJ et al. *The risk of acquiring Lyme disease or babesiosis from a blood transfusion*. J Infect Dis 1994;170:231-34.
12. Persing DH, Mathiesen D, Marshall WF et al. *Detection of Babesia microti by polymerase chain reaction*. J Clin Microbiol 1992;30:2097-103.
13. Krause PJ, Spielman A, Telford S et al. *Persistent parasitemia after acute babesiosis*. N Engl J Med. 1998;339:160-65.
14. Wittner M, Lederman J, Tanowitz HB et al. *Atovaquone in the treatment of Babesia microti infections in hamsters*. Am J Trop Med Hyg 1996;55:219-22.
15. Krause PJ, Telford S, Spielman A et al. *Treatment of babesiosis: comparison of atovaquone and azithromycin and clindamycin and quinine*. In: Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 7-11 December 1997, Lake Buena Vista, Fla. Northbrook, Ill: Am Soc Trop Med Hyg 1997:247. Abstract.

réponse a généralement été meilleure avec une combinaison d'azithromycine et d'atovaquone^(14,15).

La babésiose constitue un important problème de santé publique dans plusieurs régions du nord-est des États-Unis. Par suite de l'extension de l'aire de répartition de la tique vectrice de la babésiose^(2,16,17), l'incidence de cette maladie et des infections post-transfusionnelles subséquentes peut croître. En plus de *B. microti*, d'autres parasites apparentés peuvent être transmis par des tiques et le sang, notamment WAI et MOI, qui ont causé des infections récentes^(18,19).

Comme des millions de Canadiens se rendent chaque année aux États-Unis dans des régions où les *Babesia* sont endémiques, il faut s'attendre à une augmentation du nombre de cas de babésiose importés et à ce qu'il y ait un risque de maladie post-transfusionnelle au Canada. Notre expérience basée sur l'observation de cinq cas documentés de babésiose chez des résidents de Toronto au cours des 2 dernières années vient étayer cette hypothèse. La babésiose doit être prise en compte par les médecins canadiens dans le diagnostic différentiel d'un état fébrile ou d'une réaction hémolytique après une transfusion récente de sang. Il importe de reconnaître rapidement et de bien diagnostiquer la maladie car celle-ci répond bien au traitement et peut être grave voire mortelle dans certains groupes à risque. Il est enfin essentiel d'améliorer les stratégies de prévention de la babésiose post-transfusionnelle.

Références

1. dos Santos CC, Kain KC. *Two tick-borne diseases in one: a case report of concurrent babesiosis and Lyme disease in Ontario*. CMAJ 1999;160:1851-53.
2. Daniels TJ, Falco RC, Schwartz I et coll. *Deer ticks (Ixodes scapularis) and the agents of Lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis in a New York City park*. Emerg Infect Dis 1997;3:353-55.
3. White DJ, Talarico J, Chang H-G et coll. *Human babesiosis in New York State. Review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors*. Arch Intern Med 1998;158:2149-54.
4. Meldrum DC, Birkhead GS, White DJ et coll. *Human babesiosis in New York State: an epidemiological description of 136 cases*. Clin Infect Dis 1992;15:1019-23.
5. Spach DH, Liles WC, Campbell GL et coll. *Tick-borne diseases in the United States*. New Engl J Med 1993;329:936-47.
6. Benezra D, Brown AE, Polsky B et coll. *Babesiosis and infection with human immunodeficiency virus*. Ann Int Med 1987;107:944.
7. Dobroszycki J, Herwaldt BL, Boctor F et coll. *A cluster of transfusion-associated babesiosis cases traced to a single asymptomatic donor*. JAMA 1999;281:927-30.
8. Eberhard ML, Walker EM, Steurer FJ. *Survival and infectivity of Babesia in blood maintained at 25° C and 2°-4° C*. J Parasitol 1995;81:790-92.
9. Popovsky MA. *Transfusion-transmitted babesiosis*. Transfusion 1991;31:296-98.
10. Mintz ED, Anderson JF, Cable RG et coll. *Transfusion-transmitted babesiosis: a case report from a new endemic area*. Transfusion 1991;31:365-68.
11. Gerber MA, Shapiro ED, Krause PJ et coll. *The risk of acquiring Lyme disease or babesiosis from a blood transfusion*. J Infect Dis 1994;170:231-34.
12. Persing DH, Mathiesen D, Marshall WF et coll. *Detection of Babesia microti by polymerase chain reaction*. J Clin Microbiol 1992;30:2097-103.
13. Krause PJ, Spielman A, Telford S et coll. *Persistent parasitemia after acute babesiosis*. N Engl J Med. 1998;339:160-65.
14. Wittner M, Lederman J, Tanowitz HB et coll. *Atovaquone in the treatment of Babesia microti infections in hamsters*. Am J Trop Med Hyg 1996;55:219-22.
15. Krause PJ, Telford S, Spielman A et coll. *Treatment of babesiosis: comparison of atovaquone and azithromycin and clindamycin and quinine*. Dans : Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 7-11 December 1997, Lake Buena Vista, Fla. Northbrook, Ill: Am Soc Trop Med Hyg 1997:247. Résumé.

16. Krause PJ, Telford SR, Ryan R et al. *Geographical and temporal distribution of babesial infection in Connecticut*. J Clin Microbiol 1991;29:1-4.
17. White DJ, Chang HG, Benach JL et al. *The geographic spread and temporal increase of the Lyme disease epidemic*. JAMA 1991;266:1230-36.
18. Herwaldt BL, Kjemtrup AM, Conrad PA et al. *Transfusion-transmitted babesiosis in Washington: first reported case caused by a WAI-type parasite*. J Infect Dis 1997;175:1259-62.
19. Herwaldt BL, Persing DH, Précigout EA et al. *A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans*. Ann Intern Med 1996;124:643-50.

Source: *S Bu Jassoum, MD, I W Fong, MD, Department of Medicine, St. Michael's Hospital; B Hannach, MD, Canadian Blood Services, Toronto Centre; KC Kain, MD, Tropical Diseases Unit, Division of Infectious Diseases, Toronto General Hospital, University of Toronto, Toronto, Ont.*

16. Krause PJ, Telford SR, Ryan R et coll. *Geographical and temporal distribution of babesial infection in Connecticut*. J Clin Microbiol 1991;29:1-4.
17. White DJ, Chang HG, Benach JL et coll. *The geographic spread and temporal increase of the Lyme disease epidemic*. JAMA 1991;266:1230-36.
18. Herwaldt BL, Kjemtrup AM, Conrad PA et al. *Transfusion-transmitted babesiosis in Washington: first reported case caused by a WAI-type parasite*. J Infect Dis 1997;175:1259-62.
19. Herwaldt BL, Persing DH, Précigout EA et coll. *A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans*. Ann Intern Med 1996;124:643-50.

Source: *D^{re} S Bu Jassoum, D^r I W Fong, Department of Medicine, St. Michael's Hospital; D^{re} B Hannach, Services canadiens du sang, Centre de Toronto; D^r KC Kain, Tropical Diseases Unit, Division of Infectious Diseases et Toronto General Hospital, University of Toronto, Toronto (Ont.)*

International Notes

WORLD SURVEY OF RABIES, 1997*

The thirty-third world survey of rabies for the year 1997 is based on data received from 103 countries and territories out of 193 World Health Organization (WHO) Member States/Associate Members which were sent the questionnaire. In addition, other official sources were used, expanding its coverage to 169 countries and territories. The survey reports on five major topics:

- (1) rabies situation and trends for 1997
 - human and animal rabies cases and methods of confirmation
 - presence/absence by country
 - elimination/introduction of rabies
 - main rabies epidemiologic patterns
 - trends and geographic distribution
- (2) rabies post-exposure treatments
- (3) rabies vaccine production and imports
 - human vaccines
 - animal vaccines
- (4) diagnostic techniques in medical and veterinary laboratories
- (5) rabies vaccine application to dogs and other animal species, including oral immunization.

The survey also provided information on the main rabies epidemiologic patterns, the post-exposure treatment rate (per 100,000 population), diagnostic techniques most commonly used for rabies diagnosis, and countries where oral immunization of foxes and other carnivores is carried out.

Rabies situation and trends, 1997

Human deaths

Worldwide, the number of human rabies deaths is estimated to be between 35,000 and 50,000 annually.

Africa: Most of the reported human deaths from rabies (96%) were diagnosed on clinical grounds only. The main source of exposure was dogs (40%). In 35% of reported cases, the source of exposure was unknown but thought to be related to a dog bite.

* Full document is available from: CDS Information Resource Centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland; Fax: +41 22 791 42 85; E-mail: cdsdoc@who-int; Web version: <http://www.who.int/emc-documents/rabies/whocdscsgraph994c.html>.

Notes internationales

ENQUÊTE MONDIALE SUR LA RAGE, 1997*

La trente-troisième enquête mondiale sur la rage pour l'année 1997 repose sur les données reçues de 103 pays/territoires sur les 193 États/Membres associés de l'OMS à qui le questionnaire avait été envoyé. En outre, d'autres sources officielles ont été utilisées, ce qui a élargi la couverture à 169 pays/territoires. Le rapport d'enquête porte sur cinq points principaux :

- (1) la situation de la rage et ses tendances pour 1997
 - cas de rage humaine et animale et méthodes de confirmation des cas
 - présence/absence de cas par pays
 - élimination/introduction de la rage
 - principaux tableaux épidémiologiques
 - tendances et répartition géographique
- (2) traitement antirabique après exposition
- (3) production et importation du vaccin antirabique
 - vaccins à usage médical
 - vaccins à usage vétérinaire
- (4) techniques de diagnostic en laboratoire médical et laboratoire vétérinaire
- (5) administration du vaccin antirabique aux chiens et à d'autres espèces animales, vaccination orale comprise.

L'enquête a également fourni des informations sur : les principaux tableaux épidémiologiques; le taux de traitement après exposition (pour 100 000 habitants); les techniques de diagnostic les plus répandues pour le diagnostic de la rage; les pays qui pratiquent la vaccination orale des renards et autres carnivores.

Situation de la rage et tendances, 1997

Décès humains

On estime qu'il y a entre 35 000 et 50 000 décès humains par an dus à la rage dans le monde.

Afrique : La plupart des décès humains signalés (96 %) ont été diagnostiqués uniquement d'après le tableau clinique. Les chiens ont été la principale source d'exposition (40 %). Dans 35 % des cas signalés, la source d'exposition était inconnue, mais une morsure de chien était présumée.

* Le texte intégral du document peut être obtenu auprès du Centre de ressources pour l'information de CDS, Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse; fax : +41 22 791 42 85; courriel : cdsdoc@who-int; version électronique : <http://www.who.int/emc-documents/rabies/whocdscsgraph994c.html>.

Americas: A total of 114 rabies deaths were notified, 69 less than in 1996. The United States reported four human deaths caused by the exposure to bats.

Asia: The highest incidence continued to be observed in Asia, with 33,008 reported human deaths. Most of them (an estimated 30,000) occurred in India. Rabies diagnosis was mainly made on clinical grounds only.

Europe: With 13 deaths, Europe notified < 0.1% of all reported rabies mortality in the world. Most of these cases (10) were reported from the Russian Federation. The case notified in France followed exposure outside the country.

Animal cases

Africa: The total number of reported animal rabies cases was 2,344. In 72% of cases, the diagnosis was confirmed by a laboratory. The majority of the laboratory-confirmed cases occurred in dogs (57%), followed by ruminants (25%).

Americas: With 16,486 animal rabies cases, the Americas reported 49% of the total number of cases in the world; 26% of all laboratory-confirmed cases were diagnosed in dogs. The United States notified 8,509 animal rabies cases, which is a indication of the level of active surveillance in this region as well as of the underreporting in other parts of the world. Rabies was mostly reported in wildlife in the United States, while dogs rabies prevailed in the Caribbean and South America. The number of cases diagnosed in bats was the highest compared to other continents. Most cases in bats were diagnosed in the United States, with 958 out of 961 cases for the whole of the Americas.

Asia: The majority of rabies diagnoses in animals were laboratory-confirmed. The dog was the main species involved (90% of the total number of laboratory-confirmed animal rabies cases). The highest number of rabies cases was reported by the Philippines (with 1,966 laboratory-confirmed cases), followed by Thailand.

Europe: A total number of 5,098 cases were reported. All reported animal cases were laboratory-confirmed. Wild animals remain the main rabies reservoir in Europe. The vast majority of rabies cases occurred in foxes (60%). Dogs were affected in 12% of cases, and ruminants accounted for 11% of the total cases reported, followed by cats (8%). Poland and the Russian Federation reported the highest number of animal rabies cases of all European countries.

Rabies trends

One of the countries that replied to the questionnaire for 1997 reported elimination of rabies (Italy). None of the countries or territories reported introduction of rabies. Trends are shown in Figure 1. According to the questionnaire, increase or decrease means at least a 10% variation against the number of rabies cases reported during the preceding year. Ten out of 17 countries in Europe reported a decrease of rabies cases. In the 54 countries and territories which reported on the epidemiologic pattern of the disease, dog rabies accounted for 57%, wildlife for 33% and bat rabies for 10%. Dogs rabies prevailed in Africa and Asia. Wildlife rabies was the main pattern in Europe and North America.

Human rabies post-exposure treatment

Dogs were the origin of exposure in 87% of the human post-exposure treatments administered in Africa, 97% in Asia, and 74% in Europe (where 8% of the treatments followed exposure to wildlife species). Rabies post-exposure treatment consisted mainly in the application of vaccine alone in Africa (82%), in Asia (88%), and in Europe (80%). In China, about 5 million people are estimated to be vaccinated annually. India estimated the annual number of post-exposure treatments at approximately 1 million, whereas Bangladesh reported around 60,000 post-exposure treatments per year.

Amérique : Un total de 114 décès dus à la rage ont été signalés, soit 69 de moins qu'en 1996. Les États-Unis ont signalé quatre décès humains dus à l'exposition à des chauves-souris.

Asie : L'incidence la plus élevée a continué d'être observée en Asie, avec 33 008 décès humains signalés. La plupart (30 000 selon les estimations) sont survenus en Inde. Le diagnostic de la rage s'effectue principalement d'après le tableau clinique.

Europe : Avec 13 décès, l'Europe a signalé < 0,1 % de l'ensemble des cas mortels de rage signalés dans le monde. La plupart (10) ont été signalés en Fédération de Russie. Le cas signalé en France était consécutif à une exposition à l'étranger.

Cas animaux

Afrique : Au total, 2 344 cas de rage animale ont été signalés. Dans 72 % des cas, le diagnostic a été confirmé en laboratoire. La majorité des cas confirmés en laboratoire sont survenus chez des chiens (57 %), suivis par les ruminants (25 %).

Amérique : Avec 16 486 cas de rage animale, les Amériques ont signalé 49 % du nombre total de cas dans le monde; 26 % des cas confirmés en laboratoire ont été diagnostiqués chez le chien. Les États-Unis ont signalé 8 509 cas de rage animale, ce qui témoigne du niveau de surveillance active déployé dans cette région, mais aussi de la sous-notification dans d'autres régions du monde. Aux États-Unis, la rage a été le plus souvent signalée parmi les animaux sauvages tandis que la rage canine prédominait dans les Caraïbes et en Amérique du Sud. Le nombre de cas diagnostiqués chez les chauves-souris est plus élevé dans les Amériques que sur les autres continents. La plupart des cas survenus chez la chauve-souris ont été diagnostiqués aux États-Unis, avec 958 cas sur 961 pour l'ensemble des Amériques.

Asie : La majorité des cas de rage diagnostiqués chez l'animal ont été confirmés en laboratoire. Le chien a été la principale espèce impliquée (90 % du nombre total des cas de rage animale confirmés en laboratoire). Le nombre le plus élevé de cas a été signalé par les Philippines (avec 1 966 cas confirmés en laboratoire), suivies par la Thaïlande.

Europe : Un nombre total de 5 098 cas ont été signalés. Tous les cas animaux signalés ont été confirmés en laboratoire. Les animaux sauvages demeurent le principal réservoir de la rage en Europe. La grande majorité des cas de rage sont survenus chez le renard (60 %). Les chiens ont représenté 12 % des cas et les ruminants 11% du total des cas signalés, suivi par les chats (8 %). La Pologne et la Fédération de Russie ont signalé le nombre le plus élevé de cas de rage animale de tous les pays européens.

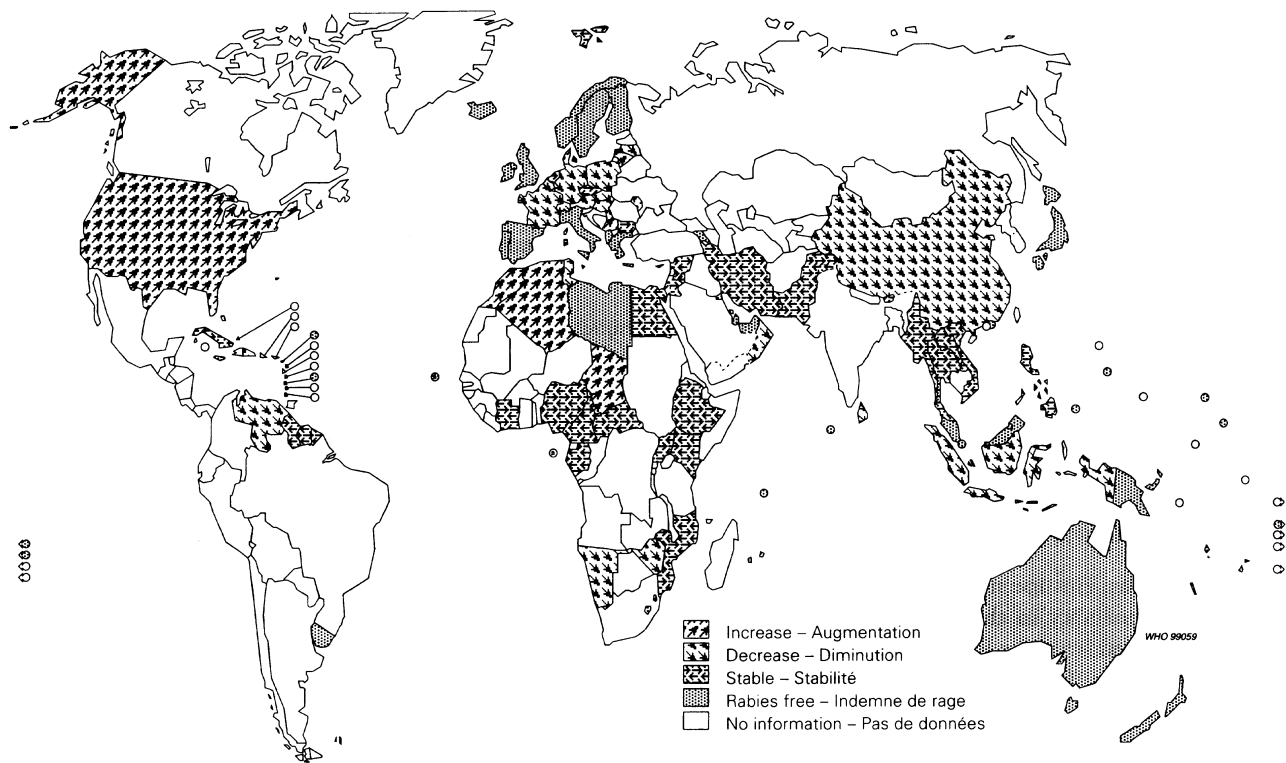
Tendances de la rage

L'un des pays ayant répondu au questionnaire pour 1997 a fait état de l'élimination de la rage (Italie). Aucun des pays/territoires n'a signalé d'introduction de la rage. La figure 1 fait état des tendances de la rage. Selon le questionnaire, on entend par augmentation ou diminution une variation d'au moins 10 % par rapport au nombre de cas de rage signalés l'année précédente. Dix pays d'Europe sur 17 ont signalé une diminution des cas de rage. Dans les 54 pays et territoires qui ont fait rapport sur le tableau épidémiologique de la maladie, la rage représentait 57 % des cas, la faune sauvage 33 % et les chauves-souris 10 %. La rage canine a prédominé en Afrique et en Asie. En Europe et en Amérique du Nord, c'est la faune sauvage qui a été principalement touchée.

Traitement de la rage humaine après exposition

Les chiens étaient la source d'exposition dans 87 % des cas humains traités après exposition en Afrique, 97 % en Asie et 74 % en Europe (où 8 % des traitements étaient consécutifs à une exposition à une espèce sauvage). Le traitement après exposition a généralement consisté uniquement en l'administration du vaccin en Afrique (82 %), en Asie (88 %) et en Europe (80 %). En Chine, près de 5 millions de personnes seraient vaccinées chaque année. L'Inde estime à près de 1 million par an le nombre de cas de traitements après exposition, tandis que le Bangladesh signale quelque 60 000 traitements après exposition par an.

Figure 1
Rabies trends, 1997
Tendances de la rage, 1997



The designation employed and the presentation of material on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city, or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

Les désignations utilisées sur cette carte et la présentation des données qui y figurent n'impliquent, de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique de tel ou tel pays, territoire, ville ou zone, ou de ses autorités, ni quant au tracé de ses frontières.

Human vaccines

According to replies from the 67 countries and territories, 13 produced human rabies vaccine in 1997. About 76% of all human rabies vaccine doses manufactured in these 13 countries were produced on cell culture. Seven countries produced only vaccines prepared on neural tissues. Six countries produced rabies vaccines on cell culture. All human vaccines produced in Europe are prepared on cell culture. Fifty-one countries reported importing human vaccines, 95% were of cell-culture origin, and 2% of neural tissue origin. Approximately 2% of the vaccines imported were manufactured on embryonating eggs.

Animal vaccines

Twenty-six (25%) out of 103 countries and territories reported producing animal rabies vaccines. Twelve countries (46%) produced vaccines prepared on cell culture, five countries (19%) on neural tissues, and 8% on embryonating eggs, with seven countries producing more than one type of vaccine; 99% of the total quantity of veterinary rabies vaccines were produced on cell culture, whereas 0.6% stemmed from neural tissue and < 0.1% were produced on embryonating eggs. Fifty-three countries and territories reported importing animal rabies vaccines. About 99% of these vaccines were prepared on cell culture.

Vaccins à usage médical

Selon les réponses fournies par 67 pays et territoires, 13 ont produit du vaccin antirabique à usage médical en 1997. Près de 76 % du total de doses de vaccin antirabique à usage médical fabriqué dans ces 13 pays ont été produites en cultures cellulaires. Sept pays n'ont produit que des vaccins préparés sur tissu nerveux. Six pays ont produit du vaccin antirabique en cultures cellulaires. Tous les vaccins à usage médical produits en Europe sont préparés en cultures cellulaires. Cinquante et un pays ont déclaré importer des vaccins à usage médical, 95 % étant préparés en cultures cellulaires et 2 % sur tissu nerveux. Environ 2 % des vaccins importés avaient été préparés sur oeufs embryonnés.

Vaccins à usage vétérinaire

Vingt-six (25 %) des 103 pays et territoires ont déclaré produire des vaccins antirabiques à usage vétérinaire. Douze pays (46 %) produisaient des vaccins préparés en cultures cellulaires, cinq pays (19 %) sur tissu nerveux et 8 % sur oeufs embryonnés; sept pays produisaient plus d'un type de vaccin; 99 % de la quantité totale de vaccins antirabiques à usage vétérinaire étaient produits en cultures cellulaires alors que 0,6 % provenaient de tissu nerveux et < 0,1 % étaient produits sur oeufs embryonnés. Cinquante-trois pays et territoires ont déclaré importer des vaccins antirabiques à usage vétérinaire. Environ 99 % de ces vaccins étaient préparés en cultures cellulaires.

Diagnostic techniques used in medical and veterinary laboratories

Thirty-four countries and territories provided information on the diagnostic used in medical laboratories and 67 on those used in veterinary laboratories. The fluorescent antibody test continued to be the technique most widely used to diagnose rabies in humans (32 out of 34 countries and territories) and in animals (61 out of 67).

In 65% (22) of the 34 countries and territories, the laboratories responsible for human rabies diagnosis used the mouse inoculation test, 15% (five) histological techniques, and 24% (eight) other techniques. Many laboratories applied more one technique to confirm rabies cases. The tissue culture inoculation test was carried out in six countries, one country reported using an enzyme-linked immunosorbent assay and one a polymerase chain reaction test.

Source: WHO Weekly Epidemiological Record, Vol 74, No 45, 1999.

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.

Scientific Advisors	Dr. John Spika	(613) 957-4243
	Dr. Fraser Ashton	(613) 957-1329
Editor-in-Chief	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Assistant Editor	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Desktop Publishing	Francine Boucher	

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

To subscribe to this publication, please contact:

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

Annual subscription: \$86.00 (plus applicable taxes) in Canada; \$113 (U.S.) outside Canada.

© Minister of Health 2000 (On-line) ISSN 1481-8531
Publications Mail Agreement No. 1437887

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

Techniques de diagnostic utilisés par les laboratoires médicaux et vétérinaires

Trente-quatre pays et territoires ont fourni des informations sur les techniques de diagnostic utilisées par les laboratoires médicaux et 67 sur les techniques utilisées par les laboratoires vétérinaires. L'épreuve d'immuno-fluorescence (IF) est demeurée la technique la plus répandue pour diagnostiquer la rage chez l'homme (32 pays et territoires sur 34) et chez l'animal (61 sur 67).

Dans 65 % (22) des 34 pays et territoires, les laboratoires chargés du diagnostic de la rage humaine ont utilisé l'épreuve d'inoculation à la souris, 15 % (cinq) des techniques histologiques et 24 % (huit) d'autres techniques. De nombreux laboratoires ont utilisé plusieurs techniques pour confirmer les cas de rage. L'épreuve d'inoculation de culture de tissu a été utilisée dans six pays, un pays a déclaré utiliser le test ELISA et un le test d'amplification génique (PCR).

Source : Rapport épidémiologique hebdomadaire de l'OMS, Vol 74, N° 45, 1999.

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.

Conseillers scientifiques :	D ^r John Spika	(613) 957-4243
	D ^r Fraser Ashton	(613) 957-1329
Rédactrice en chef :	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Rédactrice adjointe :	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Éditique :	Francine Boucher	

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

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :

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

Abonnement annuel : 86 \$ (et frais connexes) au Canada; 113 \$ US à l'étranger.

© Ministre de la Santé 2000 (En direct) ISSN 1481-8531
Poste-publications n° de la convention 1437887

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc>>. On peut y accéder également d'un télécopieur, à toute heure, en utilisant le service FAXlink du LCCM en composant le 1-613-941-3900.