



# WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

# RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

9 APRIL 1999 • 74th YEAR

<http://www.who.int/wer>74<sup>e</sup> ANNÉE • 9 AVRIL 1999

## New frontiers in the development of vaccines against enterotoxinogenic (ETEC) and enterohaemorrhagic (EHEC) *E. coli* infections

Part II<sup>1</sup>

### Enterohaemorrhagic *E. coli* (EHEC) vaccines

Since first being recognized as a human pathogen in 1982, enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) has gained increasing notoriety in the health and agricultural sectors of developed countries as well as among the general public. The propensity of this group of pathogens to cause large, sometimes widely dispersed outbreaks, and its association with life-threatening sequelae, have provided impetus for expanded research on its epidemiology, pathogenesis and prevention, and captured unprecedented media attention.

EHEC characteristically cause “attaching and effacing” lesions along the human intestinal surface and produce Shiga toxins (Stx). The term EHEC is sometimes used interchangeably with Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), although the former is usually reserved for bacteria in this group that are associated with bloody diarrhoea. Clinically, STEC are associated with a range of presentations from asymptomatic infection to severe bloody diarrhoea, and can lead to the life-threatening sequelae of haemolytic uraemic syndrome (HUS). The most widely recognized serotype within this group is O157:H7 STEC. Much of our knowledge on the pathogenesis and epidemiology of EHEC is based on work with this serotype, for which simple screening methods are available, and the importance of which as a cause of epidemic bloody diarrhoea and HUS is best documented. Using diagnostic tests that detect Stx, other serotypes of STEC, including O26:H11, O111:NM and O103:H2, have also been implicated as the cause of both outbreaks and sporadic cases of bloody diarrhoea and HUS. Since considerably more information is available for O157:H7 STEC, disease burden estimates are necessarily weighted towards this serotype.

<sup>1</sup> Part I appeared in No. 13, 1999, pp. 98-101. Part III will appear in a subsequent issue.

## Nouveaux développements dans la mise au point de vaccins contre les infections à *E. coli* entérotoxigène (ETEC) et entérohémorragique (EHEC)

Partie II<sup>1</sup>

### Vaccins contre *E. coli* entérohémorragique (EHEC)

Depuis que l'on a reconnu pour la première fois cet agent pathogène chez l'homme, en 1982, *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) s'est acquis une notoriété croissante dans les secteurs sanitaire et agricole des pays développés ainsi que chez le grand public. La propension de ce groupe d'agents pathogènes à provoquer des épidémies importantes, parfois très étendues dans l'espace, et son association à des séquelles pouvant menacer la vie des sujets atteints, ont donné de l'élan au développement de la recherche dans les domaines de l'épidémiologie, de la pathogénèse et de la prévention et elles ont également suscité une attention sans précédent de la part des médias.

L'EHEC provoque tout au long de la surface intestinale des lésions caractéristiques par adhérence-destruction («*attaching-effacing*») et elle produit des toxines de type shiga (Stx). On utilise parfois à la place d'EHEC le terme d'*E. coli* produisant une toxine de type shiga (STEC: *Shiga toxin-producing E. coli*), bien qu'on réserve en général EHEC aux bactéries de ce groupe associées à des diarrhées sanglantes. Du point de vue clinique, on associe les STEC à un grand nombre de tableaux qui vont des infections asymptomatiques aux diarrhées sanglantes graves, pouvant provoquer le syndrome urémique hémolytique (SUH), séquelle menaçant la vie des sujets atteints. Le sérotype le plus connu dans ce groupe est O157:H7 STEC. Une grande partie de nos connaissances de la pathogénie et de l'épidémiologie d'EHEC repose sur le travail effectué sur ce sérotype, pour lequel on dispose de méthodes simples de criblage et dont l'importance comme agent causal de diarrhées sanglantes et du SUH est bien documentée. Le recours à des épreuves diagnostiques décelant la Stx a permis d'impliquer d'autres sérotypes de STEC, comme O26:H11, O111:NM et O103:H2, dans la survenue de flambées épidémiques et de cas sporadiques de diarrhées sanglantes ainsi que du SUH. Comme l'on dispose de beaucoup plus d'informations concernant O157:H7 STEC, ce sérotype pèse forcément plus lourd dans les estimations du fardeau de morbidité.

<sup>1</sup> La Partie I a paru dans le N° 13, 1999, pp. 98-101. La Partie III paraîtra ultérieurement.

## CONTENTS

New frontiers in the development of vaccines against enterotoxinogenic and enterohaemorrhagic <i>E. coli</i> infections – Part II	105
Influenza	111
Outbreak news	112
Diseases subject to the Regulations	112

## SOMMAIRE

Nouveaux développements dans la mise au point de vaccins contre les infections à <i>E. coli</i> entérotoxigène et entérohémorragique – Partie II	105
Grippe	111
Le point sur les épidémies	112
Maladies soumises au Règlement	112

## Disease burden

Population-based estimates of disease incidence provide one measure of O157:H7 STEC disease burden. Such data have been systematically collected in relatively few countries and regions, laboratory screening has not been uniformly instituted, and surveillance mechanisms and case ascertainment methods have varied. Consequently, these data probably underestimate the actual incidence of O157:H7 STEC disease and should be compared across countries with some caution. Systematic O157:H7 STEC disease screening and tracking have been performed in the United Kingdom and certain regions of North America, where annual rates ( $\times 10^{-5}$ ) range from 1-5 in England and the United States to upwards of 10 in Ireland and parts of Canada. Age-specific rates are highest in children aged <10 years, although as much as 40% of all reported O157:H7 STEC disease occurs in those >10 years. Disease incidence shows a consistent peak during the summer months, paralleling the seasonality of colonization in cattle, the predominant zoonotic host of O157:H7 STEC. Several studies of children with diarrhoea in developing countries have found that STEC is very rarely isolated.

Recognizable outbreaks of disease due to O157:H7 STEC constitute a conspicuous portion of the disease burden. Recent large outbreaks in Japan, Scotland and the United States have strained medical and public health response systems. Besides the substantial human costs of illness and debilitation attributable to STEC disease outbreaks, there is often considerable cost to the food industry. Since as much as 90% of disease is sporadic in appearance, these outbreaks represent the "tip of the iceberg." Moreover, the distinction between epidemic and sporadic disease may be somewhat artificial. Longitudinal surveillance and molecular typing of all disease-associated isolates of O157:H7 STEC over a 2-year period in Minnesota suggested that a significant proportion of sporadic cases actually represented unrecognized outbreaks or mini-epidemics from multiple reservoirs.

An important consideration in assessing the burden of O157:H7 STEC disease is its tendency to cause severe haemorrhagic colitis (HC) and HUS. HC can occur in all age groups, but is more likely to result in hospitalization and death in the elderly. HUS, characterized by haemolytic anaemia, thrombocytopenia and renal failure, is the most recognizable and serious complication of EHEC infection and provides a useful marker for examining O157:H7 STEC disease trends. In the United States, it is estimated that 5%-10% of patients with O157:H7 STEC infection develop HUS, making it a leading cause of acquired renal failure. HUS has also been recognized as a major public health problem in Argentina, Chile and Uruguay, where both O157:H7 STEC and non-O157 STEC have been implicated. Non-O157 STEC also appear to be the main causes of HUS in Australia and Japan. In general, children <5 are at highest risk of developing HUS following O157:H7 STEC infection, with an estimated incidence of about 3 cases per 100 000 population per year in this age group in the United States.

Cost-based analyses of STEC-related illness, taking into account the incidence and severity of disease and lost productivity, have been used to quantify the burden of STEC disease. Compared to other important foodborne pathogens in the United States such as salmonellae and

## Fardeau de morbidité

Les estimations de l'incidence dans les populations donnent une mesure du fardeau de morbidité imputable à O157:H7 STEC. Ces données n'ont été systématiquement recueillies que dans relativement peu de pays et régions, le criblage au laboratoire n'a pas été instauré uniformément et les mécanismes de surveillance ainsi que les méthodes de confirmation des cas ont varié. En conséquence, elles sous-estiment probablement l'incidence réelle des affections imputables à ce sérotype et les comparaisons entre pays devraient être effectuées avec une certaine prudence. Le Royaume-Uni et certaines régions d'Amérique du Nord ont effectué un criblage et une recherche systématiques des affections à O157:H7 STEC: les taux annuels (pour 100 000 habitants) vont de 1 à 5 en Angleterre et aux États-Unis, et jusqu'à 10 en Irlande et dans certaines parties du Canada. Répartis selon l'âge, les taux les plus élevés s'observent chez les <10 ans, même si l'on notifie jusqu'à 40% de cas chez les >10 ans. L'incidence affiche constamment un pic au cours des mois d'été, en parallèle avec la colonisation saisonnière chez les bovins, l'hôte animal prédominant pour O157:H7 STEC. Plusieurs études portant sur les enfants diarrhéiques dans les pays en développement ont établi que l'on y isolait rarement des STEC.

Les flambées épidémiques reconnaissables imputables à O157:H7 STEC constituent une part manifestement importante du fardeau de morbidité. Les épidémies récentes en Ecosse, aux États-Unis et au Japon ont mis à rude épreuve les systèmes médicaux et la santé publique. Au-delà des coûts humains importants en terme de souffrance et d'affaiblissement imputables aux flambées épidémiques de STEC, l'industrie agro-alimentaire supporte souvent des frais considérables. Comme jusqu'à 90% des cas sont sporadiques en apparence, ces flambées représentent la «partie émergée de l'iceberg» et, de surcroît, la distinction entre la forme épidémique et sporadique pourrait être quelque peu artificielle. La surveillance longitudinale et le typage moléculaire de toutes les O157:H7 STEC isolées et associées à des maladies pendant 2 ans dans le Minnesota permettent de penser que les cas sporadiques représentent en fait dans une proportion importante des flambées passées inaperçues ou des mini-épidémies à partir de réservoirs multiples.

L'évaluation du fardeau de morbidité imputable à O157:H7 STEC doit tenir compte d'une considération importante: sa tendance à provoquer de graves colites hémorragiques et le SUH. La colite hémorragique peut survenir dans tous les groupes d'âge, mais elle entraînera avec une plus grande probabilité l'hospitalisation et le décès chez des patients âgés. Le SUH, qui se caractérise par une anémie hémolytique, une thrombopénie et une insuffisance rénale, est la complication la plus reconnaissable et la plus grave de l'infection à EHEC et il a une grande utilité pour examiner les tendances épidémiologiques de O157:H7 STEC. Aux États-Unis, on estime que 5%-10% des sujets souffrant d'infection à O157:H7 STEC développent ce syndrome, ce qui en fait la cause principale des insuffisances rénales acquises. Il a été également reconnu comme un problème majeur de santé publique en Argentine, au Chili et en Uruguay où l'O157:H7 STEC comme des STEC non O157 ont été impliquées. Les STEC non O157 semblent être également des causes importantes de SUH en Australie et au Japon. En général, les enfants de <5 ans sont ceux qui courent le risque le plus élevé de développer ce syndrome à la suite d'une infection à O157:H7 STEC, avec une incidence estimée à environ 3 cas pour 100 000 habitants et par an dans ce groupe d'âge aux États-Unis.

On s'est servi des analyses de coûts concernant les maladies liées aux STEC, en tenant compte de l'incidence et de la gravité de la maladie ainsi que de la perte de productivité, pour quantifier le fardeau de morbidité imputable à ces agents pathogènes. Comparée à d'autres agents importants transmis par l'alimentation aux

*Campylobacter*, O157:H7 STEC infection has a lower incidence but much higher hospitalization and case-fatality rates. On balance, the total costs associated with O157:H7 STEC rank fourth among foodborne pathogens in the United States and are close to the costs associated with the aforementioned bacterial agents. In another comparison, the total annual costs attributable to O157:H7 STEC were estimated to be one-third to one-half those of rotavirus. Since disease due to non-O157 STEC was not included in these estimates, the economic burden of STEC disease and rotavirus may be closer in magnitude. With finite resources to expend on health care, such analyses are helpful in prioritizing medical interventions including the introduction of new vaccines.

#### Target populations for potential immunization

In contemplating vaccination as a preventive approach to STEC infection, one must take stock of certain epidemiological features of this group of pathogens. The major reservoir for STEC are cattle and other ruminants who carry these organisms in their intestinal tract. A wide variety of contaminated foods have been shown to transmit STEC infection to humans, with beef and related products being most common. Another relevant property of STEC is the low *inoculum* required to transmit infection. In devising a vaccine and formulating an approach to its usage, these features of STEC have some importance. In terms of expectations for a human vaccine, for instance, the prospect of EHEC disease eradication is unrealistic, due to its zoonotic nature. Effective animal vaccination must necessarily curtail colonization.

There is some indirect evidence that human vaccination against STEC may be effective in preventing illness. Animal studies suggest that immunization confers protection against disease albeit with less effect on colonization. One possible explanation of the low incidence of STEC disease in developing countries is that frequent exposure to enteropathogenic *E. coli* (EPEC) early in life confers protection against STEC disease by virtue of shared, cross-reactive virulence determinants such as intimin. Lastly, a Canadian study of dairy farm families found that infections early in life with non-O157 STEC may be protective against subsequent STEC infection and illness.

In the United States, young infants (constituting 1.5% of the total population) have been targeted for immunization with the recently licensed live rotavirus vaccine. This approach is designed to maximize vaccine benefit, based on the well defined epidemiology of rotavirus and detailed cost-benefit analyses. Presuming that an effective vaccine against STEC is achievable, one must likewise define the target populations for whom vaccination will maximize the cost-benefit ratio. One approach would be to immunize those at risk as early as possible during an STEC outbreak. At best, such a strategy may modestly reduce overall disease burden. Firstly, STEC disease associated with recognized epidemics constitutes as little as 10% of all disease, with the vast majority being either sporadic or part of unrecognized outbreaks. Secondly, many outbreaks are relatively short-lived and, once recognized, the outbreak is often well under way.

Population-based data indicate that children aged <10 years have the highest incidence of O157:H7 STEC disease and also account for the majority of HUS cases. These data provide some rationale for a childhood vaccina-

tion in the United States, comme les salmonelles et les *Campylobacter*, l'incidence de l'infection à O157:H7 STEC est moins grande, mais les taux d'hospitalisation et de létalité sont beaucoup plus élevés. Au total, les dépenses associées à ces infections viennent en quatrième position des agents pathogènes transmis par l'alimentation aux États-Unis et s'approchent de celles mentionnées pour les bactéries citées ci-dessus. Selon une autre comparaison, on a estimé que les dépenses imputables à O157:H7 STEC représentaient entre un tiers et la moitié de celles occasionnées par les rotavirus. Comme les STEC non O157 n'étaient pas comprises dans ces estimations, les deux types d'affections pourraient être plus proches du point de vue du poids économique. Les ressources pouvant être consacrées à la santé étant limitées, de telles analyses aident à établir des priorités pour les interventions médicales, notamment pour l'introduction de nouveaux vaccins.

#### Populations ciblées pour une vaccination éventuelle

Lorsqu'on envisage la vaccination comme méthode de prévention des infections à STEC, il faut tenir compte de certaines caractéristiques épidémiologiques propres à ce groupe d'agents pathogènes. Le principal réservoir se trouve dans le bétail et les autres ruminants qui abritent cet organisme dans leurs intestins. On a montré qu'une grande variété d'aliments contaminés transmettaient les STEC à l'homme, le bœuf et les produits associés étant les plus courants. Autre propriété intéressante, un petit *inoculum* suffit à transmettre l'infection. Ces caractéristiques ont une certaine importance lors de la conception d'un vaccin et de la formulation d'une méthode pour son utilisation. Du point de vue de ce que l'on attend du vaccin pour l'homme, la perspective d'une éradication des infections à EHEC par exemple est irréaliste à cause de sa nature de zoonose. Pour être efficace, la vaccination animale doit nécessairement empêcher le processus de colonisation.

Certains faits montrent indirectement que la vaccination humaine contre les STEC pourrait prévenir efficacement la maladie. Les essais sur l'animal laissent penser que l'immunisation confère une protection avec un effet moindre sur la colonisation toutefois. L'une des explications à la faible incidence des infections à STEC dans les pays en développement pourrait être que l'exposition fréquente à des *E. coli* entéro-pathogènes (EPEC) au début de la vie assurerait une protection contre les STEC par le biais de facteurs de virulence croisés et partagés, comme l'intimine. Enfin, une étude canadienne portant sur des familles de producteurs de lait a découvert que les infections à STEC non O157 au début de la vie pouvaient avoir par la suite un effet protecteur contre les infections à STEC et les pathologies qu'elles entraînent.

Aux États-Unis, les nourrissons les plus jeunes, représentant 1,5% de la population totale, ont été ciblés pour être immunisés au moyen du vaccin vivant antirotavirus récemment homologué. Cette approche est conçue pour optimiser le bénéfice de la vaccination, d'après l'épidémiologie bien définie du rotavirus et des analyses détaillées des coûts et des bénéfices. En supposant qu'un vaccin efficace contre les STEC soit réalisable, il faut alors définir de la même manière les populations ciblées pour lesquelles la vaccination optimisera le rapport entre les coûts et les avantages. Une méthode pourrait consister à vacciner les sujets à risque dès que possible lors d'une flambée épidémique de STEC. Une telle stratégie pourrait, au mieux, réduire modestement le fardeau de morbidité général. Primo, les infections à STEC associées à des épidémies reconnues ne représentent pas plus de 10% de l'ensemble des cas, l'immense majorité restant sporadique ou faisant partie de flambées non reconnues. Secundo, de nombreuses flambées sont de durée relativement courte et, une fois reconnues, elles en sont déjà à un stade bien avancé.

Les données recueillies dans les populations indiquent que les infections à O157:H7 STEC ont la plus grande incidence chez les enfants de <10 ans, chez qui l'on observe aussi la majorité des cas de SUH, et elles justifient dans une certaine mesure une stratégie

tion strategy. Neither O157:H7 STEC disease *per se* nor attendant morbidity and mortality are, however, limited to children. Of all O157:H7 STEC disease, 40% occurs in those beyond childhood, and hospitalization and death rates in adults increase with age, with the elderly being at heightened risk of complicated illness. Unless vaccine-induced immunity were long-lived, it would thus be difficult to make a case for limiting vaccination to children. Based on our current knowledge of risk factors for STEC disease, it is difficult to identify other subgroups in whom vaccination might be expected to have a major impact on the burden of disease. Outbreaks of O157:H7 STEC have been described in day-care centres, although case-control studies have not substantiated day-care attendance as a risk factor *per se*. Behaviours, most notably certain dietary habits, appear to be important risk factors for acquisition of O157:H7 STEC disease. Targeting populations for vaccination based on behavioural tendencies would probably be untenable in practice.

Whilst development of an effective STEC vaccine appears to be achievable, there would be little use for it in developing countries unless such a vaccine afforded protection against both STEC and EPEC. In the United States and other industrialized countries, universal immunization could have a major health benefit, but would be very expensive. This strategy would be cost-effective only in those countries with particularly high incidence rates of STEC disease. Targeting high-risk groups would be less costly, but questions remain about feasibility, impact and cost-effectiveness of this option.

#### Sources of infection and pathways of transmission

STEC is primarily a zoonosis. Cattle and to a lesser extent other ruminants are the main reservoirs of infection. In these animals, STEC are generally associated with asymptomatic intestinal infection and do not cause disease. Our understanding of the ecology and dynamics of spread of STEC in these hosts is rudimentary. Consumption of contaminated foods, particularly raw or undercooked ground meat products serve as the principal mode of transmission to humans. A variety of fresh fruits and vegetables and processed products have also been implicated as vehicles, as have unpasteurized dairy products. Waterborne transmission occurs but is comparatively less important. Person-to-person transmission occurs, particularly in institutional settings. Lastly, direct contact with farm animals can also lead to STEC infection.

The wide variety of food vehicles and numerous transmission routes create a challenge for designing effective disease control strategies. One of the most important means of prevention is the application of appropriate animal husbandry practices and adherence to good food sanitation and hygiene practices. One useful approach is based on the principles of the hazards analysis and critical control point (HACCP) system. These are applied at multiple steps along the feed-food chain, including animal and plant production, transportation, harvesting and processing of animal and plant products, and food handling and preparation.

#### Vaccine strategies under development

Leaving aside some of the anticipated issues relating to feasibility and cost of introducing a vaccine against STEC, there are 3 salient factors to be considered in designing an

de vaccination infantile. Néanmoins, ni l'infection à O157:H7 STEC en soi, ni la morbidité et la mortalité qui s'y associent ne se limitent aux enfants. De toutes les infections à O157:H7 STEC, 40% surviennent chez des sujets ayant dépassé le stade de l'enfance et les taux d'hospitalisation et de mortalité chez les adultes augmentent avec l'âge, les personnes âgées courant le risque le plus élevé de complications. Réserver la vaccination aux seuls enfants semble donc difficile à justifier, à moins que l'immunité induite par le vaccin ne se prolonge durant la vie entière. D'après nos connaissances actuelles sur les facteurs de risque liés aux infections à STEC, il est difficile d'identifier d'autres sous-groupes chez lesquels on pourrait attendre de la vaccination qu'elle ait un impact majeur sur le poids de la morbidité. On a décrit des flambées de O157:H7 STEC dans des crèches, mais les études cas-témoins n'ont pas confirmé que leur fréquentation constituait en soi un facteur de risque. Les comportements, plus particulièrement certaines habitudes alimentaires, semblent jouer un rôle important vis-à-vis du risque de contracter une infection à O157:H7 STEC. Le ciblage des populations reposant sur des tendances comportementales serait probablement impossible à mettre en pratique.

Alors que le développement d'un vaccin anti-STEC semble réalisable, celui-ci aurait peu d'applications dans les pays en développement, sauf s'il conférerait une protection à la fois contre les STEC et les EPEC. Aux Etats-Unis et dans les autres pays industrialisés, la vaccination universelle pourrait présenter des avantages sanitaires importants mais elle serait très onéreuse. Cette stratégie ne sera rentable que dans les pays connaissant une incidence particulièrement élevée des infections à STEC. Le ciblage des groupes à haut risque serait moins onéreux, mais des questions demeurent quant à la faisabilité, les effets et la rentabilité de cette option.

#### Sources d'infection et voies de transmission

Il s'agit avant tout d'une zoonose. Les bovins et, dans une moindre mesure, d'autres ruminants sont les principaux réservoirs de l'infection. Chez ces animaux, les STEC s'associent généralement à des infections intestinales asymptomatiques et non pathogènes. Notre compréhension de l'écologie et de la dynamique de la propagation des STEC chez ces hôtes est encore rudimentaire. La consommation d'aliments contaminés, notamment de la viande hachée crue ou insuffisamment cuite, constitue la principale voie de transmission à l'homme. Divers fruits et légumes frais, de même que certains produits transformés, ont également été impliqués ainsi que les produits laitiers non pasteurisés. La contamination par l'eau est possible mais elle est comparativement moins importante. Il arrive d'observer une transmission de personne à personne, notamment au sein d'établissements. Enfin, le contact direct avec les animaux d'élevage peut également provoquer des infections à STEC.

La grande diversité des aliments porteurs et les nombreuses voies de transmission constituent un défi à la conception de stratégies pour une lutte épidémiologique efficace. La mise en œuvre de pratiques correctes pour l'élevage des animaux est l'un des moyens les plus importants de prévention, de même que l'observation de bonnes mesures vis-à-vis de l'alimentation, de l'assainissement et de l'hygiène. Une méthode utile repose sur les principes du système d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques (HACCP). On les applique tout au long des étapes de la chaîne alimentaire: production des animaux et des plantes, transport, récolte, transformation des produits animaux et végétaux, manipulation des aliments et leur préparation.

#### Stratégies vaccinales en cours d'élaboration

Laisant de côté certaines questions relatives à la faisabilité et au coût de l'introduction d'un vaccin anti-STEC, 3 facteurs prédominants doivent être envisagés dans la conception d'un vaccin effi-

effective vaccine: the target pathogen, the intended population and the goal of intervention. Immunization against O157:H7 STEC alone or against the broader group of STEC pose overlapping challenges. Immunization of ruminant animals or humans with an STEC vaccine may require different approaches. The goal of the former strategy would be to curtail animal STEC colonization and check transmission to humans, while 2 distinguishable goals of human immunization would be to prevent primary STEC infection and to interrupt progression to severe sequelae in those with established infection. Several groups have generated encouraging animal data suggesting that effective STEC vaccines for use in humans and animals may be attainable. Approaches being pursued include live, attenuated and killed whole-cell vaccines, polysaccharide-protein conjugate vaccines, and Stx toxoid subunit vaccines.

Investigators at the United States National Institute of Child Health and Human Development have produced several candidate O157 polysaccharide conjugate vaccines using recombinantly produced *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A (rEPA) and the B-subunit of Stx1 as protein carriers. This approach is based on the finding that efficacious vaccines against *Vibrio cholerae* and *Shigella sonnei* elicit anti-LPS serum IgG antibodies which correlate with protection. Moreover, young children in the United States, who are at higher risk of developing HUS than adults in the United States or Viet Nam, or children in Viet Nam, have lower serum anti-O157 LPS IgG antibodies in comparison to these other groups, providing circumstantial evidence that anti-O157 LPS antibodies may protect against O157:H7 STEC-induced sequelae.

Three vaccines composed of detoxified O157 LPS covalently linked to rEPA have undergone Phase 1 evaluation in adult volunteers. Each was safe and elicited anti-O157 O-specific polysaccharide antibodies in all recipients. Postimmunization sera had complement-mediated bactericidal activity. O157 LPS conjugate vaccines linked to the Stx1 B-subunit have also been made. Parenteral immunization of mice evoked bactericidal LPS antibodies and anti-Stx1 antibodies that neutralized Stx1 but not Stx2 toxicity *in vitro*. Candidate conjugate vaccines with detoxified O157 LPS and O111 LPS covalently linked to mutant Stx1 and Stx2 holotoxin carriers are now under development. Whether these candidates will prove efficacious in reduction of cattle colonization or protection against disease in humans remains to be evaluated.

A Japanese team has made a live, attenuated O157:H7 STEC candidate vaccine expressing genetically engineered, detoxified Stx holotoxin. This group has also established a suckling rabbit model in which oral challenge with O157:H7 STEC induces disease with clinicopathological features similar to those of haemorrhagic colitis in humans. In this model, challenge with O157:H7 STEC expressing mutated Stx failed to cause diarrhoea or intestinal damage. Related vaccine candidates are being engineered that express Stx1 and Stx2 and are deficient in Stx phage attachment capacity to preclude reacquisition of native Stx genes. These investigators plan to assess the efficacy of these candidate live vaccines in prevention of colonization and disease in suckling rabbits after maternal immunization and neonatal rabbit immunization. Ultimately, testing of a more definitive live vaccine candidate in prevention of cattle infection with O157:H7 STEC is anticipated.

Another Japanese research team has developed an Stx subunit vaccine. Coupling of Stx1 and Stx2 to liposomes

l'agent pathogène, la population ciblée et le but de l'intervention. La vaccination contre O157:H7 STEC seule ou contre un groupe plus important de STEC bute sur un écheveau de difficultés et elle pourrait demander des approches différentes pour les ruminants et les humains. En ce qui concerne les ruminants, il s'agirait d'empêcher la colonisation des animaux par les STEC et d'arrêter la transmission aux humains tandis que chez l'humain, on distingue 2 objectifs: éviter l'infection primaire à STEC et interrompre l'évolution vers les séquelles graves chez les personnes déjà atteintes. Plusieurs groupes de chercheurs ont déjà obtenu des données encourageantes chez l'animal, laissant penser que des vaccins anti-STECS efficaces sont réalisables tant pour l'humain que pour l'animal. Plusieurs voies sont poursuivies: les vaccins vivants atténués, les vaccins à cellules entières tuées, les conjugués polysaccharide-protéine, et les vaccins à sous-unité de l'anatoxine Stx.

Les chercheurs de l'Institut national pour la santé infantile et le développement humain aux Etats-Unis ont produit plusieurs vaccins candidats conjugués avec le polysaccharide O157 en faisant appel à l'exotoxine A (rEPA) de *Pseudomonas aeruginosa* produite par recombinaison génétique et la sous-unité B de Stx 1 comme supports protéiques. Cette approche repose sur la découverte que les vaccins efficaces contre *Vibrio cholerae* et *Shigella sonnei* entraînent la production d'IgG sériques anti-LPS en corrélation avec la protection. De plus, les enfants en bas âge aux Etats-Unis, qui courent un risque plus élevé de développer un SUH que les adultes dans ce pays ou au Viet Nam, et les enfants au Viet Nam ont des titres sériques en IgG anti-LPS O157 moins élevés que ces autres groupes, donnant ainsi des éléments probants pour démontrer que ces anticorps ont un effet protecteur contre les séquelles induites par O157:H7 STEC.

L'évaluation en phase 1 chez des volontaires adultes a été réalisée pour 3 vaccins comportant un LPS O157 détoxifié lié par covalence à la rEPA. Chacun d'entre eux a établi son innocuité et a induit la production d'anticorps spécifiques anti-O157 chez tous les vaccinés. Les sérums post-vaccinaux avaient une activité bactéricide sous la dépendance du complément. Des vaccins conjugués comportant le LPS O157 lié à la sous-unité B de Stx1 ont été également fabriqués. La vaccination parentérale des souris a entraîné la production d'anticorps anti-LPS bactéricides et anti-Stx1 qui neutralisent la toxicité de la Stx1 *in vitro* mais pas celle de la Stx2. On est actuellement en train de mettre au point des vaccins candidats conjugués comportant le LPS O157 et le LPS O111 détoxifiés liés par covalence à des supports consistant en holotoxines mutantes Stx1 et Stx2. Il reste à évaluer si ces candidats se révéleront efficaces pour réduire la colonisation du bétail ou protéger l'homme de la maladie.

Une équipe japonaise a produit un vaccin candidat vivant atténué O157:H7 STEC exprimant une holotoxine Stx détoxifiée et obtenue par génie génétique. Elle a également créé un modèle avec des lapereaux dans lequel l'épreuve orale à l'O157:H7 STEC induit une pathologie avec des manifestations cliniques semblables à celles de la colite hémorragique chez l'humain. Dans ce modèle, l'épreuve avec des O157:H7 STEC exprimant une Stx mutante ne donne pas de diarrhées ni de lésions intestinales. Les vaccins candidats apparentés sont conçus pour exprimer Stx1 et Stx2 et privés de la capacité de la Stx de se lier aux phages afin d'exclure la réacquisition de gènes Stx natifs. Ces chercheurs prévoient d'évaluer l'efficacité de ces vaccins candidats vivants pour prévenir la colonisation et la maladie chez les lapereaux après vaccination maternelle et néonatale. Au bout du compte, on s'attend à tester un vaccin candidat vivant plus orienté contre l'infection à O157:H7 STEC du bétail.

Une autre équipe de chercheurs japonais a mis au point un vaccin comportant une sous-unité de la Stx. La fixation de Stx1 et

by glutaraldehyde conjugation chemically detoxifies Stx and appears to enhance antigenicity. Repeated parenteral immunization of mice with a mixture of Stx1- and Stx2-liposome conjugates induced substantial neutralizing IgG antibodies against both toxin types without induction of IgE antibody responses. Immunized mice were protected from subsequent systemic challenge with lethal doses of each Stx toxin type. Using the streptomycin-treated mouse model of O157:H7 STEC disease, this group has also shown that Stx-liposome immunization prevents the weight loss and death that follows oral challenge in control mice. These encouraging results should stimulate further development and evaluation of detoxified Stx subunit vaccines for prevention of severe STEC disease in humans.

Another Japanese researcher has initiated efforts to develop a whole-cell, cobalt-irradiated O157:H7 STEC vaccine candidate. Bacteria exposed to cobalt-60 are killed but remain motile and adhere to M cells *in vitro*. A <sup>60</sup>Co-irradiated whole-cell O157:H7 STEC vaccine candidate has yet to be evaluated in animals.

Investigators at the University of Maryland have developed a haemorrhagic colitis model in rabbits for studying the pathogenesis of STEC infection and evaluating candidate vaccines. *E. coli* strain RDEC-1 is a natural rabbit pathogen which has a chromosomal element called the locus for enterocyte effacement (LEE) that is highly homologous with the LEE elements of EPEC and STEC. RDEC-H19A is a derivative of RDEC-1 transduced with the Stx1 encoding phage of STEC O26 strain H19. Distinct from the parent RDEC-1, RDEC-H19A oral challenge causes haemorrhagic colitis in rabbits with clinicopathological features similar to those observed in human O157:H7 STEC disease. Using this model, the University of Maryland group has assessed several strategies of vaccination against STEC colonization and disease.

Parenteral immunization with Stx1 B subunit, given either with Freund's adjuvant or incorporated into proteosomes, induced serum neutralizing antibodies against Stx1. Immunization of rabbits with either regimen conferred protection against colitis following RDEC-H19A challenge but did not reduce colonization. Similarly, oral immunization with a live, attenuated cholera vaccine (CVD-103 HgR) engineered to express the Stx1 B subunit induced toxin-neutralizing serum antibody responses, protected against disease following challenge with RDEC-H19A, but did not affect colonization. Since antibacterial immunity may be required to limit colonization and infection, additional immunization-protection studies were carried out using either the parent RDEC-1 or an RDEC-1 derivative with a deletion mutation in the intimin gene as vaccine. Enteral immunization with each of these strains elicited mucosal IgA antibody responses to several cellular antigens, including AF/R1 fimbriae, intimin and RDEC-1 O antigen. Immunized animals were protected against disease and showed reduced shedding upon subsequent challenge with RDEC-H19A. In aggregate, studies of RDEC-H19A colitis in rabbits indicate that protective antitoxic immunity can be induced by both parenteral and enteral immunization with Stx toxoids, and that bacterial immunity is important in disease prevention and may lessen intestinal colonization.

Interruption of STEC infection in ruminant animals would be expected to result in a decrease in human disease. A University of Idaho group has studied the relationship between diet and duration of shedding of O157:H7 STEC after challenge. In experiments with adult

de Stx2 sur des liposomes par conjugaison glutaraldéhydrique prive chimiquement la Stx de sa toxicité et semble renforcer son antigénicité. Des vaccinations parentérales répétées de souris par un mélange de conjugués liposomes-Stx1 et Stx2 ont induit une production importante d'IgG neutralisantes contre les 2 types de toxines sans susciter de production d'IgE. Les souris immunisées étaient ensuite protégées contre des doses létales d'épreuve pour chaque type de toxine. Utilisant le modèle de la souris atteinte par O157:H7 STEC et traitée par la streptomycine, cette équipe a également montré que la vaccination par les liposomes porteurs de Stx évitait la perte de poids et la mort qui suivent l'épreuve orale chez les souris témoins. Ces résultats encourageants devraient stimuler de nouveaux développements et l'évaluation des vaccins à base de sous-unités de Stx détoxifiées pour prévenir les infections graves à STEC chez l'humain.

Un autre chercheur japonais a entrepris des efforts pour développer un vaccin à base de cellules entières de O157:H7 STEC irradiées au cobalt. Les bactéries exposées au cobalt-60 sont tuées mais restent mobiles et adhèrent aux cellules M *in vitro*. On n'a pas encore évalué chez l'animal de vaccin candidat à base de cellules entières de O157:H7 STEC irradiées au <sup>60</sup>Co.

Les chercheurs de l'Université du Maryland ont mis au point un modèle de colite hémorragique chez le lapin pour étudier la pathogénie de l'infection à STEC et évaluer les vaccins candidats. La souche RDEC-1 d'*E. coli* est un agent pathogène naturel chez le lapin qui possède un élément chromosomique appelé locus d'effacement pour l'entérocyte (LEE) qui présente une grande homologie avec les éléments LEE de l'EPEC et de STEC. RDEC-H19A dérive de RDEC-1 par transduction d'un phage codant Stx1 de la souche H19 de STEC O26. A la différence de la RDEC-1 apparentée, l'épreuve orale à l'aide de RDEC-H19A provoque chez le lapin une colite hémorragique aux caractéristiques pathologiques semblables à celles observées chez l'humain en cas d'infection à O157:H7 STEC. En se servant de ce modèle, l'équipe de l'Université du Maryland a étudié plusieurs stratégies de vaccination contre la colonisation et les infections à STEC.

La vaccination parentérale à l'aide de la sous-unité Stx1 B, administrée soit avec l'adjuvant de Freund, soit incorporée dans des protéosomes, a suscité l'apparition d'anticorps sériques anti-Stx1. La vaccination des lapins avec ces 2 types a conféré une protection contre la colite après épreuve avec RDEC-H19A mais elle n'a pas diminué la colonisation. De même, la vaccination orale à l'aide d'un vaccin anticholérique vivant atténué (CVD-103 HgR) modifié pour exprimer la sous-unité Stx1 B a provoqué une réaction sérique immunitaire neutralisant la toxine, a protégé contre l'épreuve de pathogénie qui a suivi avec RDEC-H19A, mais n'a pas affecté la colonisation. Comme l'immunité antibactérienne pourrait être requise pour limiter la colonisation et l'infection, des études complémentaires sur l'immunisation et la protection ont été menées soit avec la RDEC-1 mère soit avec une souche dérivée comportant une mutation par délétion sur le gène de l'intimine. L'immunisation entérique avec chacune de ces souches a suscité une réaction immunitaire sous la forme d'IgA de la muqueuse contre plusieurs antigènes cellulaires, comme les pili AF/R1, l'intimine et le RDEC-1 O. Les animaux vaccinés étaient protégés contre la maladie et ont montré une réduction de l'excrétion lors d'épreuves ultérieures avec la RDEC-H19A. Dans l'ensemble, les études portant sur la colite du lapin induite par RDEC-H19A indiquent que le vaccin parentéral comme le vaccin entérique à l'aide d'anatoxines Stx peuvent susciter l'immunité antitoxique et que l'immunité antibactérienne est importante dans la prévention de la maladie, celle-ci pouvant diminuer le phénomène de colonisation intestinale.

On peut s'attendre à ce que les infections à STEC chez les ruminants s'interrompent à la suite d'une diminution de la maladie chez l'homme. Une équipe de l'Université de l'Idaho a étudié la relation entre le régime alimentaire et la durée de l'excrétion de O157:H7 STEC après épreuve. Dans les expériences avec les ovins

sheep and cattle challenged with O157:H7 STEC, a consistent high-quality grain diet promoted more rapid clearance of O157:H7 STEC when compared to a grass-hay diet or diets in which an abrupt change was introduced from one to the other of these ingredients. Moreover, there was an inverse correlation between IgG anti-O157 LPS antibody levels in serum collected 2 days after challenge and the duration of faecal shedding, suggesting that induction of antibacterial immunity may diminish host animal infection rates. These results suggest the possibility of dietary interventions for the control of animal O157:H7 STEC infection and provide indirect evidence that induction of antibacterial immunity may reduce the burden of infection in animal hosts.

### Conclusion

STEC have emerged as an important public health problem of particular concern in developed nations and certain countries in South America. The meeting focused on the current status of vaccine development efforts against STEC and the possible role that immunization might play in control of human disease. Much is being learned from research in this area, but it is not yet clear how effective or feasible vaccine strategies will ultimately prove to be as public health tools. While further such efforts are encouraged, considerable attention must necessarily be paid to other strategies including improvements in STEC disease diagnosis and surveillance, development and promulgation of safe food-handling practices to prevent foodborne disease outbreaks, and evaluation of treatment modalities aimed at preventing the serious complications of STEC infection in humans. In addition, much remains to be learned about the nature of STEC transmission and infection in animal hosts, as well as the specific bacterial determinants of human disease and their role in induction of immunity.

## Influenza

**Hong Kong Special Administrative Region of China.**<sup>1</sup> In March 1999, an influenza H5N1 virus was isolated from the faeces of 1 goose during routine surveillance of ducks and geese. Preliminary characterization indicates that the haemagglutinin (H) gene is 98.9% homologous with the H5N1 influenza virus isolated from a child in Hong Kong SAR in 1997 – A/Hong Kong/156/97. Although the neuraminidase (N) is of the subtype N1, the internal genes are quite distinct from those of the 1997 H5N1 isolate and are most closely related to gene segments of influenza viruses isolated in the early 1990s from ducks in China and chickens in Italy. The pathogenicity in chickens of the H5N1 virus isolated in 1999 appears to be lower than that of the 1997 H5N1 isolates.

Influenza A(H9N2) viruses have been identified in 2 hospitalized children aged 1 and 4 years. One of the children is from Kowloon and the other from Hong Kong Island. Analysis of specimens sent to the WHO collaborating centre for influenza in London (United Kingdom) confirmed the viruses as A(H9N2) subtype which appear similar antigenically to swine viruses isolated in Hong Kong SAR in 1998. The children were sent home apparently without any medical complications. Further analyses of the viruses are being carried out at the WHO collaborating centres in London and Atlanta (United States).

**Other reports.** As of the last week of March, Canada,<sup>2</sup> Finland<sup>3</sup> and Germany<sup>4</sup> reported sporadic influenza acti-

<sup>1</sup> See No. 13, 1999, p. 103.

<sup>2</sup> See No. 6, 1999, p. 46.

<sup>3</sup> See No. 4, 1999, p. 28.

<sup>4</sup> See No. 12, 1999, p. 94.

et les bovins adultes exposés à O157:H7 STEC, un régime suivi de céréales de grande qualité a favorisé une élimination plus rapide de l'organisme pathogène que le régime à base de fourrage ou des régimes passant soudainement de l'un à l'autre de ces aliments. On a observé en outre que les titres d'IgG anti-LPS O157 dans les sérums prélevés 2 jours après l'exposition étaient inversement corrélés à la durée de l'excrétion fécale, laissant penser que l'induction de l'immunité antibactérienne pourrait diminuer les taux d'infection chez l'hôte animal. Ces résultats laissent entrevoir la possibilité d'interventions alimentaires pour lutter contre les infections à O157:H7 STEC chez l'animal et ils donnent indirectement la preuve que la stimulation de l'immunité antibactérienne pourrait réduire le poids de l'infection chez l'animal.

### Conclusion

Les STEC sont apparus comme un problème important de santé publique particulièrement sensible dans les pays développés et certains pays d'Amérique du Sud. La réunion a axé ses débats sur le stade actuel du développement d'un vaccin contre les STEC et sur le rôle que la vaccination pourrait jouer dans la lutte contre la maladie chez l'humain. Dans ce domaine, la recherche nous en apprend beaucoup, mais il reste à éclaircir le degré d'efficacité ou la faisabilité qu'auront ces stratégies au bout du compte en tant qu'outil de santé publique. Si la poursuite de ces efforts est encouragée, il faudra nécessairement accorder une grande attention à d'autres stratégies comme l'amélioration du diagnostic des infections à STEC, l'élaboration et la promulgation de pratiques sans danger pour la manipulation des aliments afin de prévenir les flambées épidémiques qui se transmettent par cette voie, ainsi que l'évaluation des modalités thérapeutiques visant à éviter les complications graves de ces infections chez l'homme. De surcroît, il reste beaucoup à apprendre sur la transmission des STEC et sur l'infection chez l'animal, ainsi que sur les facteurs bactériens spécifiques de l'infection chez l'homme et leur rôle dans le déclenchement du processus immunitaire.

## Grippe

**Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine.**<sup>1</sup> En mars 1999, un virus grippal de type H5N1 a été isolé dans les fèces d'une oie au cours d'un exercice de surveillance de routine de canards et d'oies. La caractérisation préliminaire indique que le gène d'hémagglutinine (H) est homologue à 98,9% au virus grippal de type H5N1 isolé chez un enfant à Hong Kong RAS en 1997 – A/Hong Kong/156/97. Bien que la neuraminidase (N) soit du sous-type N1, les gènes internes sont tout à fait distincts de ceux de l'isolement de H5N1 effectué en 1997, et sont le plus proches de segments de virus grippaux isolés au début des années 90 chez des canards en Chine et des poulets en Italie. Le virus H5N1 isolé en 1999 paraît avoir des effets pathogènes moins graves chez les poulets que les isolements de H5N1 effectués en 1997.

Des virus grippaux A(H9N2) ont été décelés chez 2 enfants hospitalisés âgés de 1 et 4 ans. L'un des enfants est de Kowloon et l'autre de l'île de Hong Kong. L'analyse des échantillons envoyés au centre collaborateur de l'OMS à Londres (Royaume-Uni) a confirmé que les virus étaient du sous-type A(H9N2), semblant similaires antigéniquement aux virus de porc isolés à Hong Kong RAS en 1998. Les enfants ont quitté l'hôpital et ne paraissent pas avoir souffert de complications médicales. Des analyses plus approfondies des virus sont en cours dans les centres collaborateurs de l'OMS à Londres et à Atlanta (États-Unis).

**Autres rapports.** A la dernière semaine de mars, le Canada,<sup>2</sup> la Finlande<sup>3</sup> et l'Allemagne<sup>4</sup> ont signalé une activité sporadique et des

<sup>1</sup> Voir N° 13, 1999, p. 103.

<sup>2</sup> Voir N° 6, 1999, p. 46.

<sup>3</sup> Voir N° 4, 1999, p. 28.

<sup>4</sup> Voir N° 12, 1999, p. 94.

vity and local outbreaks. Activity was sporadic in Denmark,<sup>5</sup> Iceland,<sup>6</sup> Romania<sup>7</sup> and Switzerland.<sup>8</sup>

<sup>5</sup> See No. 13, 1999, p. 102.

<sup>6</sup> See No. 11, 1999, p. 86.

<sup>7</sup> See No. 11, 1999, p. 87.

<sup>8</sup> See No. 6, 1999, p. 47.

### Outbreak news

**Hendra-like virus, Malaysia<sup>1</sup> and Singapore.** The United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) have confirmed that of the 15 blood samples from abattoir workers received from Singapore for testing, 11 (including 1 death) tested positive for Hendra-like virus. No additional cases have been reported in Singapore during the past 2 weeks and the outbreak there has now ended.

The outbreak is still ongoing in Malaysia. Up-to-date figures concerning the number of cases and deaths can be found on the Internet at <http://dph.gov.my/press/press2/cases.htm>.

The Hendra-like virus is a new virus. It is similar to the Hendra virus which was responsible for the deaths of 2 humans and some race horses in Australia in 1994. However, genetic analysis of the new virus shows significant differences. Experts at CDC have noted that transmission of the virus has been confined to persons who have had direct contact with infected pigs. There is no current evidence that the virus can be transmitted from human to human. Travellers to Malaysia should be aware of this outbreak of febrile encephalitis, which thus far has involved only those closely associated with pig farms. No travel restrictions are indicated at this time.

**Acute haemorrhagic fever syndrome, southern Sudan.** During the last week of March, an outbreak of an unidentified haemorrhagic fever was reported from Rumbek county. The number of cases and deaths is unknown. Samples were immediately sent for testing to the National Institute for Virology in South Africa. A team from WHO has now reached the area in order to: (1) continue the investigation of the etiology of the outbreak; (2) provide barrier nursing material and training to health care workers; and (3) determine the need for additional on-site personnel.

**Cholera, Brazil.** The Ministry of Health has reported an outbreak of cholera in the municipality of Paranagua, Paraná State. The cases occurred in the villages of Guarani and Araça. Up to 31 March, a total of 235 cases (205 confirmed) and 3 deaths had been reported. Strict investigative and control measures are being implemented, including inspection and training of food vendors and distribution of health education material.

<sup>1</sup> See No. 12, 1999, p. 95 and No. 13, 1999, p. 103.

flambées locales. L'activité était sporadique au Danemark,<sup>5</sup> en Islande,<sup>6</sup> en Roumanie<sup>7</sup> et en Suisse.<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Voir N° 13, 1999, p. 102.

<sup>6</sup> Voir N° 11, 1999, p. 86.

<sup>7</sup> Voir N° 11, 1999, p. 87.

<sup>8</sup> Voir N° 6, 1999, p. 47.

### Le point sur les épidémies

**Virus analogue à Hendra, Malaisie<sup>1</sup> et Singapour.** Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des Etats-Unis ont confirmé avoir détecté un virus analogue à Hendra dans 11 cas (dont 1 mortel) sur 15 échantillons de sang prélevés parmi le personnel d'un abattoir de Singapour et envoyés pour analyse. Aucun cas supplémentaire n'a été signalé à Singapour depuis 2 semaines et la flambée est désormais enrayée.

La flambée se poursuit en Malaisie. Des chiffres régulièrement mis à jour concernant le nombre de cas et de décès sont disponibles sur Internet au <http://dph.gov.my/press/press2/cases.htm>.

Ce virus analogue à Hendra est nouveau. Il est similaire au virus Hendra qui a causé 2 décès humains et des décès de chevaux de course en Australie en 1994. Cependant, l'analyse génétique du nouveau virus révèle des différences importantes. Les experts à CDC ont noté que la transmission du virus était restreinte aux personnes ayant eu des contacts directs avec des porcs infectés. Il n'y a actuellement aucune preuve que le virus peut être transmis entre humains. Il est conseillé aux voyageurs à destination de la Malaisie de se tenir informés de cette flambée d'encéphalite fébrile, qui à ce jour n'a impliqué que des personnes étroitement associées à des élevages de porcs. Aucune restriction dans les déplacements n'est indiquée à l'heure actuelle.

**Fièvre hémorragique aiguë, Soudan méridional.** Au cours de la dernière semaine de mars, une flambée d'une fièvre hémorragique non identifiée a été signalée dans le comté de Rumbek. Le nombre de cas et de décès est inconnu. Des échantillons ont été immédiatement expédiés pour analyse au National Institute for Virology en Afrique du Sud. Une équipe de l'OMS est maintenant dans la zone afin de: 1) poursuivre les recherches sur l'étiologie de la flambée; 2) fournir du matériel infirmier protecteur et former le personnel de santé; et 3) évaluer le besoin en personnel supplémentaire sur place.

**Choléra, Brésil.** Le Ministère de la santé a signalé une flambée de choléra dans la municipalité de Paranagua, Etat de Paraná. Les cas se sont produits dans les villages de Guarani et Araça. Au 31 mars, un total de 235 cas (205 confirmés) et 3 décès avaient été notifiés. Des mesures strictes de suivi et de lutte ont été mises en œuvre, entre autres l'inspection et la formation de vendeurs de produits alimentaires et la distribution de documentation d'éducation pour la santé.

<sup>1</sup> Voir N° 12, 1999, p. 95 et N° 13, 1999, p. 103.

### DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

### MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

#### Notifications received from 2 to 8 April 1999

C – cases, D – deaths, ... – data not yet received, i – imported, r – revised, s – suspect

#### Notifications reçues du 2 au 8 avril 1999

C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles, i – importé, r – révisé, s – suspect

#### Cholera • Choléra

#### Americas • Amériques

#### Brazil<sup>1</sup> – Brésil<sup>1</sup>

	C	D
.....	22.III-4.IV	
.....	155	2

<sup>1</sup> See note above. – Voir note ci-dessus.