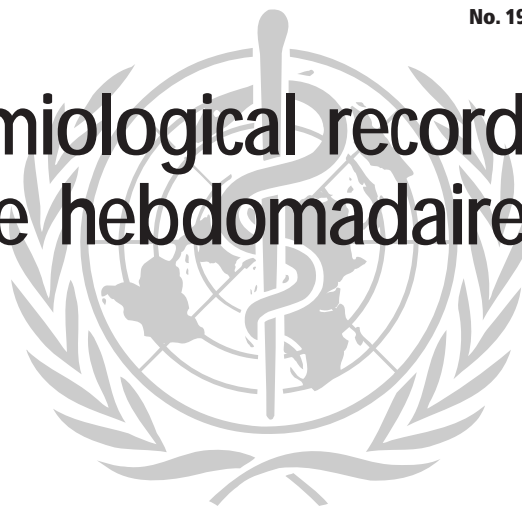


Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

9 MAY 2003, 78th YEAR / 9 MAI 2003, 78^e ANNÉE

No. 19, 2003, 78, 157–168

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 157 Severe Acute Respiratory Syndrome – Singapore, 2003
 163 Buruli ulcer disease
 168 International Health Regulations

Sommaire

- 157 Syndrome respiratoire aigu sévère – Singapour, 2003
 163 Ulcère de Buruli
 168 Règlement sanitaire international

Severe Acute Respiratory Syndrome – Singapore, 2003¹

The Singapore Ministry of Health (MOH), with assistance from the World Health Organization (WHO), has been investigating an outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS). This is a novel condition caused by the SARS-associated coronavirus (SARS CoV) and is characterized by both an atypical pneumonia and efficient nosocomial transmission. This report summarizes epidemiological features of this outbreak in Singapore, including the influence of super spreaders² and the national prevention and control strategy.

On 6 March 2003, MOH was notified about three persons who had travelled to Hong Kong Special Administrative Region of China (Hong Kong SAR) during late February and were admitted during a 5-day period to local hospitals for pneumonia.³ These patients included Case 1 and a travelling companion. They had been guests at Hotel M (Kowloon, Hong Kong SAR) on 20 and 21 February, coinciding with the stay of a person with SARS who transmitted disease to at least 13 guests.⁴ On 14 March, MOH was notified about six persons, including two health-care workers (HCWs), who were admitted to Tan Tock Seng Hospital (TTSH) for atypical pneumonia; all had close contact with Case 1. Since late March, the outbreak has been characterized by nosocomial transmission caused by persons who were not immediately recognized as having SARS. The first major extension of this illness outside the health-care setting was from a recent

Syndrôme respiratoire aigu sévère – Singapour, 2003¹

Le Ministère de la santé de Singapour a examiné avec l'aide de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) une flambée de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Il s'agit d'une nouvelle maladie provoquée par le coronavirus du SRAS et caractérisée à la fois par une pneumonie atypique et par une transmission nosocomiale presque systématique. On trouvera dans cet article un résumé des caractéristiques épidémiologiques de cette flambée à Singapour, traitant notamment du rôle joué par les «superpropagateurs»², ainsi que de la stratégie nationale de prévention et de lutte.

Le Ministère de la santé a été informé le 6 mars 2003 qu'en cinq jours, 3 personnes qui s'étaient rendues fin février à Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine (RAS de Hong Kong) avaient été hospitalisées dans des hôpitaux locaux pour pneumonie³. Parmi ces malades figuraient le Cas 1 et son compagnon de voyage. Ces deux personnes avaient séjourné à l'Hôtel M. (Kowloon, RAS de Hong Kong) les 20 et 21 février en même temps qu'un sujet atteint de SRAS qui a transmis la maladie à au moins 13 clients de l'établissement⁴. Le 14 mars, le ministère de la Santé a été informé de l'hospitalisation à l'Hôpital Tan Tock Seng (HTTS) pour pneumonie atypique de 6 personnes, dont 2 personnels de santé, toutes ayant eu un contact rapproché avec le Cas 1. Depuis la fin mars, la flambée a été caractérisée par une série de transmissions nosocomiales par des personnes qui n'avaient pas immédiatement été reconnues comme des cas de SRAS. Le premier exemple majeur de propagation de la maladie en dehors d'un établissement de santé se rattache à un cas proba-

WORLD HEALTH
 ORGANIZATION
 Geneva

ORGANISATION MONDIALE
 DE LA SANTÉ
 Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
 Sw. fr. / Fr. s. 334.–

6.500 5.2003
 ISSN 0049-8114
 Printed in Switzerland

¹ This report is being published concurrently in the *Morbidity and Mortality Weekly Report*. No figures appear in this version.

² Persons who directly infected >10 other persons.

³ See No. 11, 2003, pp. 73–74.

⁴ Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome—Worldwide, 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2003, 52:241–248.

¹ Ce rapport est une publication conjointe de l'OMS et du *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Les figures ne sont pas incluses dans la version OMS de ce rapport.

² Toute personne qui a directement infecté plus de 10 autres personnes.

³ Voir N° 11, 2003, pp. 73-74.

⁴ Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome, Worldwide 2003 – *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2003, 52: 241-248.

probable SARS patient to two taxi drivers and the patient's coworkers in a wholesale market.

In Singapore, suspect and probable cases are identified and reported by using a modification of the WHO case definition that expands contact to include any health-care setting. Surveillance for suspect cases includes any fever and/or respiratory symptoms among HCWs, clusters of cases of community-acquired pneumonia, unexplained respiratory deaths, and individual cases with no contact but that are clinically suspicious for SARS. An independent hospital-based surveillance system is being established for community-acquired pneumonia, but the threshold to monitor and investigate any unexplained febrile illness or pneumonia with laboratory testing for SARS CoV and other etiologies is increasingly low. Source and contact tracing is conducted for probable cases and highly suspicious suspect cases on the basis of epidemiological and clinical criteria. All persons who were household, social, hospital, and occupational contacts during the 10 days before symptom onset are traced to identify the source of infection; such contacts identified during the period from symptom onset to hospital isolation are traced to identify exposed persons for home quarantine.

Summary statistics

As of 30 April, a total of 201 probable cases of SARS and 722 suspected cases have been reported.⁵ The date of isolation of the last autochthonous probable case was 28 April. Of the 201 persons with probable SARS, the median age was 36 years (range: 4–90 years; one was aged <12 years); 132 (66%) are female. The probable patients are Singaporean (81%), Filipino (8%), Chinese (5%), Indonesian (3%), Malaysian (2%), and Indian (1%). All persons with probable SARS were hospitalized; 143 (71%) patients have been discharged after a median hospital stay of 11 days. Twenty-two (11%) patients have required mechanical ventilation, and 25 have died (case-fatality proportion: 12.5%). Of the decedents, the median age was 53 years (range: 24–90 years), 14 (56%) were male, and 96% were Singaporean. A total of 26 persons with probable SARS have had virus, viral nucleic acid, or antibody to SARS CoV detected in body fluids. Of the 84 (42%) HCWs with probable SARS, 49 were nurses, 13, physicians; and 22, persons with other occupations (attendants, radiographers, housekeepers, a porter, and a cleaning supervisor); no SARS cases have been reported among laboratory workers or pathologists. Of the eight travelers who acquired probable SARS outside Singapore, one (Case 1) has resulted in additional cases.

For 21 probable cases with well-defined point exposures, the mean incubation period was 5.2 days (\square 2.5 days) (median: 5 days; range: 1–10 days; 95th percentile = 9 days). For 94 probable cases, the mean incubation period was 5 days (\square 2.5 days) (median: 4.3 days; 95th percentile = 9.7 days) using the midpoint for well-defined exposures. A total of 172 probable cases are linked through chains of transmission to Case 1.⁶ Two (1%) cases do not have an associated

ble de SRAS ayant transmis le virus à deux chauffeurs de taxi et à ses collègues de travail au marché de gros.

A Singapour, des cas présumés et probables sont identifiés et déclarés sur la base de la définition de cas de l'OMS modifiée pour élargir la notion de contact à l'ensemble du système de santé. L'identification et la surveillance des cas présumés ont été élargies pour inclure les personnels soignants présentant tout symptôme fébrile et/ou respiratoire, les groupes de cas de pneumonie contractée en milieu communautaire, les décès par pathologie respiratoire inexpliquée, et les cas individuels probables mais n'ayant eu aucun contact avec une personne infectée. Un système hospitalier indépendant est mis en place pour la surveillance de la pneumonie d'origine communautaire, mais le seuil pour la surveillance et l'investigation de toute fièvre ou pneumonie inexpliquées, par des tests de recherche du coronavirus du SRAS et d'autres étiologies, est de plus en plus bas. On recherche les contacts des cas probables et des cas présumés les plus suspects en s'appuyant sur des critères épidémiologiques et cliniques concernant tous les contacts familiaux, sociaux, hospitaliers et professionnels pendant les 10 jours qui ont précédé l'apparition des symptômes afin de définir la source de l'infection et ce, à partir de l'apparition des symptômes jusqu'à l'isolement en milieu hospitalier, afin d'identifier les personnes exposées à placer en quarantaine à domicile.

Résumé des statistiques

Au 30 avril, 201 cas probables de SRAS et 722 cas présumés étaient déclarés⁵. La date de l'isolement du dernier cas autochtone probable remonte au 28 avril. L'âge moyen des 201 cas probables est de 36 ans (âges extrêmes: 4 et 90 ans; 1 cas de moins de 12 ans), 132 cas (66%) sont des femmes. La répartition des cas probables est la suivante: Singapouriens (81%), Philippins (8%), Chinois (5%), Indonésiens (3%), Malaisiens (2%) et Indiens (1%). Tous les cas probables ont été hospitalisés; 143 patients (71%) ont quitté l'hôpital après un séjour moyen de 11 jours. Vingt-deux patients (11%) ont eu besoin d'une ventilation mécanique et il y a eu 25 décès (léthalité: 12,5%). L'âge médian des sujets décédés était de 53 ans (âges extrêmes: 24 et 90 ans), 14 (56%) d'entre eux étaient des hommes, et 96% étaient des Singapouriens. Chez 26 cas probables, on a décelé le virus, l'acide nucléique viral, ou la présence d'anticorps du coronavirus du SRAS dans les liquides biologiques. Le personnel de santé dont la profession est précisée ci-après représentent 84 cas (42%): infirmières (49); médecins (13); et autres membres du personnel (22) – réceptionnistes, assistants radiologues, un porteur, personnel de service et un responsable du nettoyage. Aucun cas n'a été déclaré chez les agents de laboratoire ou les pathologistes. Des 8 voyageurs qui ont contracté le coronavirus du SRAS en dehors de Singapour, un seul (Cas 1) a été à l'origine d'autres cas.

La durée moyenne de la période d'incubation pour 21 cas probables ayant eu une exposition ponctuelle bien définie était de 5,2 \square 2,5 jours (moyenne: 5 jours; durée: de 1 à 10 jours; 95^e percentile: 9 jours). La durée moyenne de la période d'incubation pour 94 cas probables était de 5 \square 2,5 jours (moyenne: 4,3 jours; 95^e percentile: 9,7 jours) en utilisant la valeur centrale pour les expositions bien précisées. Il existe des chaînes de transmission qui relient ces 172 cas probables au Cas 1⁶. Deux cas (1%) n'ont actuellement pas

⁵ Figure 1. Number of probable cases of severe acute respiratory syndrome, by date of fever onset and reported source of infection – Singapore, 25 February–30 April 2003.

⁶ Figure 2. Probable cases of severe acute respiratory syndrome, by reported source of infection – Singapore, 25 February–30 April 2003.

⁵ Voir Figure 1. Nombre de cas probables de SRAS par date de début de fièvre et de la source d'infection déclarée – Singapour, 25 février–30 avril 2003.

⁶ Voir Figure 2. Nombre de cas probables de SRAS en fonction de la source d'infection déclarée – Singapour, 25 février–30 avril 2003.

link with another probable case. Twelve (6%) patients have a link to a health-care facility; of these, eight are HCWs, and four are visitors. Of these 12 cases, six might be associated with two inpatients that have yet to be included in the case count; preliminary retrospective investigation suggests that these inpatients are probable cases of SARS. One probable case and seven other probable cases associated with it are linked to the wholesale market cluster. On the basis of surveillance reports, 153 (76%) infections were acquired in a health-care facility; the remainder either have household, multiple, or unknown exposures. Overall, 162 (81%) probable SARS cases had no evidence of transmission to other persons with clinically identifiable illness.⁷

Super spreaders of SARS

Five persons with probable SARS have been categorized as super spreaders of SARS. These patients appear to have infected ≥ 10 HCWs, family and social contacts, or visitors to the health-care facilities where the patients were hospitalized.

Case 1. A person aged 22 years visited Hong Kong SAR for a shopping trip and resided at Hotel M during 20–25 February. On 25 February, the visitor developed a fever with a dry cough and, on 1 March, was hospitalized on Ward 5A of TTSH with a patchy infiltrate on chest radiograph. The patient's platelet count was 105 000/mm³ (normal: 130 000–150 000/mm³); a white blood count was 3800/mm³ (normal: 4000/mm³). On 4 March, the patient was transferred to the intensive-care unit (ICU) because of decreased blood oxygen saturation. During 6–11 March, the patient was admitted to and remained in isolation on Ward 5A. On 11 March, the patient was transferred to Ward 8A. This patient was directly linked to probable SARS infection in 21 persons (nine HCWs and 12 family members and visitors) and to suspected SARS in three persons. Of the ill family members and visitors, the patient's mother, father, and a visitor died. SARS CoV infection in this patient was confirmed by virus isolation, nucleic acid testing, and serology.

Case 2. A nurse aged 27 years, who had attend to Case 1 on TTSH Ward 5A, became ill on 7 March and was admitted to Ward 8A on 10 March with fever and sore throat. A white blood count was 2300/mm³; platelets were 93 000/mm³; and bilateral infiltrates were seen on chest radiograph. The patient had vomiting but no diarrhoea. On 13 March, the nurse was isolated. This patient is directly linked to probable SARS infection in 23 persons (11 HCWs and 12 family members and visitors) and to suspected SARS in five persons.

Case 3. A person aged 53 years with diabetes and ischaemic heart disease was admitted to TTSH Ward 8A on 10 March for polymicrobial sepsis with diarrhoea. The patient stayed in the same six-person room as Case 2. On 12 March, the patient had fever and dyspnoea requiring mechanical ventilation and was transferred to the coronary care unit for severe congestive heart failure. On 20 March, the patient was isolated. The patient died on 29 March. This patient was directly linked to probable SARS infection in 23 per-

de lien associé à un autre cas probable. Douze patients (6%) ont un lien avec un établissement de santé: 8 des personnes infectées sont des personnels de santé et 4 sont des visiteurs. Parmi ces 12 cas, 6 peuvent être expliqués par la proximité avec 2 malades hospitalisés qui devraient être pris en compte; des recherches rétrospectives semblent montrer que ces patients sont des cas probables de SARS. Un cas probable et les 7 cas probables qui lui sont rattachés ont tous un rapport avec le marché de gros. Sur la base des rapports de surveillance concernant les contacts, 153 infections (76%) ont été acquises dans un établissement de santé; pour les autres, l'exposition est familiale, multiple ou inconnue. Finalement, 162 (81%) des cas probables n'ont pas montré de transmission du virus donnant lieu à une maladie cliniquement identifiable⁷.

Superpropagateurs de SARS

Cinq cas probables de SARS ont été décrits comme des superpropagateurs de SARS. Ces patients semblent avoir infecté plus de 10 personnes parmi le personnel de santé, la famille, les connaissances, ou les personnes venant rendre visite aux patients sur leur lieu d'hospitalisation.

Cas 1. Une personne âgée de 22 ans qui s'est rendue dans la RAS de Hong Kong pour faire des achats et a séjourné à l'Hôtel M. du 20 au 25 février. Le 25 février, cette personne a présenté une fièvre accompagnée d'une toux sèche et a été hospitalisée dans le Service 5A du HTTS le 1^{er} mars présentant, à la radiographie thoracique, une infiltration en plages, une numération plaquettaire de 105 000/mm³ (normale: 130 000 – 150 000/mm³) et une numération leucocytaire de 3 800/mm³ (normale: 4 000/mm³). Le 4 mars, l'intéressée a été transférée en unité de soins intensifs à cause d'une désaturation en oxygène. Durant la période du 6 au 11 mars, la personne a été admise et est restée en isolation dans le Service 5A. Le 11 mars, la patiente a été transférée au Service 8A. Ce Cas 1 est directement lié à l'infection probable de 21 personnes (9 personnels de santé et 12 membres de la famille ou visiteurs) et à l'infection présumée de 3 autres. De la famille, sa mère, son père et un visiteur sont décédés. L'infection par le coronavirus du SRAS a été confirmée chez cette patiente par isolement du virus, recherche d'acide nucléique et examen sérologique.

Cas 2. Une infirmière de 27 ans qui s'est occupée du Cas 1 dans le Service 5A du HTTS, qui est tombée malade le 7 mars et a été admise dans le Service 8A le 10 mars, avec fièvre et angine. La numération leucocytaire était de 2300/mm³, la numération plaquettaire de 93 000 mm³ et les radiographies du thorax montrent des infiltrations bilatérales. La patiente était atteinte de vomissements mais pas de diarrhée et elle a été placée en isolation le 13 mars. Le Cas 2 est directement lié à l'infection probable de 23 personnes (11 personnels de santé et 12 membres de la famille ou visiteurs) et à l'infection présumée de 5 autres personnes

Cas 3. Une personne diabétique âgée de 53 ans souffrant de cardiopathie ischémique qui a été admise dans le Service 8A du HTTS le 10 mars pour une infection polymicrobienne avec diarrhée. Elle a été placée dans la même chambre à 6 lits que le Cas 2. Le 12 mars, elle fait un nouvel accès fébrile et une dyspnée nécessitant une ventilation mécanique; elle est alors transférée dans le Service de cardiologie pour insuffisance cardiaque congestive sévère. Cette personne a été placée en isolation dès le 20 mars. Sa mort est survenue le 29 mars. Le Cas 3 est directement lié à l'infection probable de

⁷ Figure 3. Number of direct secondary cases from probable cases of severe acute respiratory syndrome – Singapore, 25 February–30 April 2003.

⁷ Voir Figure 3. Nombre de cas secondaires directement liés à des cas probables de SRAS – Singapour, 25 février–30 avril 2003.

sons (18 HCWs and five family members and visitors) and to suspected SARS in 18 persons.

Case 4. A person aged 60 years was admitted to TTSH Ward 5A from 5 March to 20 March for chronic kidney disease and diabetes. On 24 March, the patient was readmitted to Singapore General Hospital (SGH) Ward 57 for steroid-induced gastritis and gastrointestinal bleeding with melena. The patient had a low-grade fever, and a chest radiograph was normal. On 28 March, the patient developed high fever (101.8 °F (38.8 °C)); a repeated chest radiographs remained normal. The patient was treated with antibiotics and, on 29 March, was transferred to Ward 58. Tests showed the patient had an *Escherichia coli* bacteraemia. On 30 March, a chest radiograph was again normal. On 3 April, the patient was administered another antibiotic and de-ferresced. However, on 4 April, a chest radiograph showed signs of pneumonia, SARS was suspected, and the patient was isolated. A total of 62 persons with probable or suspected SARS (comprising 25 HCWs, 20 inpatients, and 17 family and social contacts) were linked to this case. The patient is linked to 40 patients with probable SARS (37 HCWs and visitors) because of direct contact and might be linked to the remaining probable cases because they travelled the same corridor used by the patient. SARS CoV infection in this patient was confirmed by nucleic acid testing of a throat swab and stool.

Case 5. A vegetable hawker aged 64 years visited Case 4 (the 64-year-old's sibling) in SGH on 31 March. The 64-year old had a history of ischaemic heart disease and left ventricular failure. On 5 April, the patient had onset of illness with coryza, myalgia, cough, and temperature of 99 °F (37.2 °C). On 8 April, the patient was admitted to National University Hospital through the emergency department from his general practitioner's office. The patient had suspected congestive cardiac failure secondary to acute myocardial infarction; the patient had a blood pressure of 80/50 mm and temperature of 95 °F (35 °C). The patient was briefly admitted to Ward 64 before being intubated for increased respiratory distress and transferred to the ICU. On 9 April, the patient was transferred to TTSH after the history of the patient's visit to SGH was obtained. On 12 April, the patient died. This patient is directly linked to infection in 15 persons (five HCWs and two inpatients; two family members; one visitor; two taxi drivers who transported the patient to and from the vegetable stall on 5 and 8 April, respectively; two hawkers in the same wholesale market where the patient worked; and a visitor to the emergency department). Illness in 12 of these persons was consistent with the probable case definition for SARS. SARS CoV infection in this patient was confirmed by nucleic acid testing of a throat swab and buffy coat sample.

In addition to illness caused by these super spreaders, a few smaller clusters of transmission from probable cases have been identified. This includes an eight-person cluster involving a vegetable hawker, his dead wife, and six other family members whose onset dates and links are being verified; a four-person cluster of cases in a long-term care facility associated with a patient discharged from TTSH on 23 March after 15 days on Ward 7D; and a three-person cluster of secondary cases in National University Hospital initiated by a visitor to TTSH who visited ward 8A where Cases 2 and 3 were staying.

23 personnes (18 personnels de santé et 5 membres de la famille ou visiteurs) et à l'infection présumée de 18 autres personnes.

Cas 4. Ce malade de 60 ans a été hospitalisé dans le Service 5A du HTTS du 5 au 20 mars pour néphropathie et diabète. Le 24 mars, il a été réhospitalisé à l'Hôpital général de Singapour (HGS), dans le Service 57, pour une gastrite induite par des stéroïdes et une hémorragie gastro-intestinale avec méléna. La fièvre était peu élevée et le cliché thoracique normal. Le 28 mars, le patient a développé une forte fièvre à 38,8 °C; les clichés thoraciques répétés semblaient normaux. Il a été mis sous traitement antibiotique et, le 29 mars, a été transféré dans le Service 58. Les tests ont révélé une infection sanguine par *E. coli*. Une radiographie du thorax faite le 30 mars est toujours normale. Le 3 avril, il a reçu un autre antibiotique et la fièvre est tombée. Pourtant, la radiographie du thorax du 4 avril faisant apparaître des signes de pneumonie, le SRAS a été suspecté et le malade placé en isolement. Soixante-deux personnes en tout dont 25 membres du personnel du HGS, 20 malades hospitalisés dans cet établissement et 17 contacts ont été liés au Cas 4. Ce groupe comprend 40 cas probables (37 personnels soignants et visiteurs), tous liés par contact direct au Cas 4, qui pourrait aussi être responsable des autres cas probables qui auraient utilisé le même couloir que lui. L'infection par le coronavirus du SRAS a été confirmée chez ce patient par la présence de l'acide nucléique dans les sécrétions pharyngées et dans les selles.

Cas 5. Ce marchand de légumes de 64 ans rend visite au Cas 4 (il est le frère aîné) au HGS le 31 mars. Il présentait des antécédents de cardiopathie ischémique et une insuffisance du ventricule gauche. La maladie est apparue le 5 avril, avec coryza, myalgie, toux et fièvre à 37,2 °C. Le 8 avril, il a été admis directement depuis le cabinet de son généraliste aux urgences du National University Hospital de Singapour pour une insuffisance cardiaque congestive présumée secondaire à un infarctus aigu du myocarde, avec une tension artérielle de 80/50 mm et une température de 35 °C. Le patient a brièvement été placé dans le Service 64 avant d'être intubé pour détresse respiratoire aggravée, et transféré ensuite aux soins intensifs. Le lendemain, le patient est transféré au HTTS après examen de ses antécédents au HGS. Il est décédé le 12 avril. Le Cas 5 est directement lié à l'infection de 15 personnes (5 personnels de santé et 2 malades hospitalisés, 2 membres de la famille, 1 visiteur, 2 chauffeurs de taxi qui l'ont pris et ramené de son étal au marché les 5 et 8 avril, respectivement, 2 vendeurs travaillant dans le même marché, et une femme se rendant pour une visite dans la salle des urgences). Douze de ces personnes sont des cas correspondant à la définition des cas probables de SRAS. L'infection par le coronavirus du SRAS a été confirmée par la présence d'acide nucléique dans un échantillon pharyngé et dans un échantillon de la couche leucocytaire.

Outre les cas dus à ces superpropagateurs, on a également observé des groupes de transmission plus réduits dus à des cas probables. Il s'agit notamment d'un groupe de 8 personnes comprenant un marchand de légumes, son épouse – décédée, et 6 autres membres de la famille dont les dates de début de la maladie et les liens concernés sont en cours de vérification. Il y a aussi un groupe de 4 personnes de cas secondaires et tertiaires dans un établissement de soins qui devaient quitter le HTTS le 23 mars après avoir passé 15 jours dans le Service 7 D. Et finalement un groupe de 3 cas secondaires se trouvant au National University Hospital, groupe lié à un visiteur qui s'est rendu dans le Service 8A du HTTS où se trouvaient les Cas 2 et 3.

Control measures

In Singapore, infection-control measures have been expanded as the epidemiological and clinical features that underlie continuing transmission have been recognized. On 22 March, TTSH/Communicable Disease Center was designated as the hospital for intake and solitary isolation of all suspected and probable SARS cases. All HCWs attending to patients with suspected or probable SARS cases are required to wear gloves, gowns, goggles, and N95 or equivalent respirators; positive air purifying respirators (PAPR) are required for high-risk or aerosol-generating procedures. Similar measures have been recommended for HCWs evaluating any person with febrile illnesses. By 9 April, all staff at SGH were required to adhere to temperature checks for fever twice daily; this initiative has been extended to all HCWs in Singapore. Other measures include stopping hospital visitations, except for paediatric, obstetric, and selected other patients. For these patients, visitors are limited to a single person who must wear a mask and pass a temperature check; all other visits are by videoconference. An audit of infection-control practices is ongoing.

On 24 March, MOH invoked the Infectious Diseases Act to quarantine all contacts who have been exposed to SARS patients. This legislation allows mandatory home quarantine for 10 days, which is now enforced by CISCO, a Singapore Security Agency. CISCO serves the quarantine order and installs an electronic picture (ePIC) camera at the home of each contact. All inpatients who are discharged from a hospital with previous SARS cases are under telephone surveillance for 21 days; all probable SARS inpatients and selected suspect SARS inpatients who have recovered and are discharged are on home quarantine for 14 days. Patients requiring readmission are admitted only to the same hospital of original admission. A dedicated private ambulance service is sanctioned to transport all suspect or probable cases to the SARS designated hospital, including all febrile persons on home quarantine or from the airport or seaports.

On 20 April, after the identification of a cluster of illness among employees of a large wholesale market, the market was closed for 15 days and the vendors placed in home quarantine. On 24 April, the Infectious Diseases Act was amended with penalties for violations 1) to require persons who might have an infectious disease to go to a designated treatment center and to prohibit them from going to public places; 2) to prohibit breaking home quarantine with the possibility of electronic tagging and forced detention for violators; and 3) to permit contaminated areas to be quarantined and any suspected sources of infection to be destroyed. In addition, persons throughout the country have been requested to monitor body temperature and stay home or seek medical care if any signs or symptoms suggestive of SARS appear.

Editorial note: The experience of SARS in Singapore is analogous to that in Hong Kong SAR, Viet Nam, and Canada, where the first recognized cases were associated with a large number of health-care-associated infections. During the early phase of the outbreak in Singapore, the original imported case and a nurse and contact were associated with two large

Mesures de lutte

A Singapour, les mesures de lutte contre l'infection ont été renforcées et élargies à chaque nouvelle génération de cas, grâce à la reconnaissance des caractéristiques épidémiologiques et cliniques qui sous-tendent le maintien de la transmission. Le 22 mars, le Centre de maladies transmissibles du HTTS a été désigné comme Hôpital SRAS chargé de l'hospitalisation et de l'isolement de l'ensemble des cas présumés et probables. Tous les professionnels de santé appelés à s'occuper des cas présumés ou probables doivent porter des gants, des combinaisons, des lunettes de protection et des masques respiratoire de type N95 ou équivalent; des masques respiratoires en pression positive sont nécessaires en cas de geste à haut risque. Des mesures du même type ont été recommandées pour toutes les personnes présentant une pathologie fébrile. A partir du 9 avril, tous les membres du personnel du HGS ont subi une vérification obligatoire de leur température deux fois par jour et cette mesure a été étendue à l'ensemble des personnels de santé de Singapour. Les autres mesures ont notamment consisté à suspendre les visites de toute personne hospitalisée, à l'exception des malades en pédiatrie, obstétrique et certains cas spéciaux. Le droit de visite n'est alors accordé qu'à une seule personne qui doit porter un masque et dont la température est vérifiée; toutes les autres visites se font par vidéoconférence. Un audit des pratiques de lutte contre l'infection est en cours.

Le 24 mars, le ministère de la Santé a invoqué l'*Infection Diseases Act* pour mettre en quarantaine tous les contacts exposés à des malades infectés par le SRAS, sur la base d'une quarantaine obligatoire à domicile pendant 10 jours; cette mesure est actuellement appliquée par CISCO, une agence de sécurité singapourienne. CISCO transmet l'ordonnance et place une caméra électronique au domicile de chaque contact. Toutes les personnes ayant quitté un hôpital où se trouvaient des cas de SRAS sont sous surveillance téléphonique pendant 21 jours; tous les cas probables et certains cas présumés de SRAS autorisés à sortir de l'hôpital doivent observer une quarantaine de 14 jours à leur domicile. Les patients ne seront réadmis que dans l'hôpital de leur première admission. Un service d'ambulances privé spécialisé est le seul moyen de transport autorisé pour transporter l'ensemble des cas présumés ou probables de SRAS vers l'hôpital désigné, notamment les personnes fébriles consignées chez elle ou celles en provenance de l'aéroport ou des ports.

Le 20 avril, après identification d'un groupe de malades parmi les employés d'un grand marché de gros, le marché a été fermé pendant 15 jours et les vendeurs placés en quarantaine à leur domicile. Le 24 avril, l'*Infection Diseases Act* a été amendé afin d'y rajouter des pénalités en cas de violation de cette loi qui prévoit 1) que les personnes se rendent au centre de traitement désigné en cas de maladie infectieuse et s'abstiennent de fréquenter les lieux publics; 2) que la mise en quarantaine au domicile ne soit pas rompue car les autorités pourront recourir au bracelet électronique et à la détention forcée en cas de violation; 3) que soit autorisée la mise en quarantaine de toute zone contaminée, ou la destruction de toute source d'infection présumée. Chacun a également été prié de surveiller sa température et de rester chez soi ou de consulter un médecin en cas de symptômes évocateurs de SRAS.

Note de la rédaction. L'expérience de Singapour concernant le SRAS est analogue à celle du Canada, de la RAS de Hong Kong et du Viet Nam où les premiers cas reconnus ont été associés à un grand nombre d'infections nosocomiales. Durant la phase initiale de la flambée à Singapour, le cas initial importé, l'infirmière et un voisin ont été associés à la formation de deux grands groupes de transmis-

clusters. However, subsequent clustering was associated with cases that either had atypical clinical presentations masking their infections or were otherwise not rapidly identified because of lack of an initial history of direct contact with a known SARS case. Consequently, these patients became hidden reservoirs of infections on the wards of health-care facilities or in the community. SARS patients with chronic illnesses occurring concurrently with fever and/or pneumonia are the most challenging to the public health and health-care systems. This is apparent for Cases 3, 4, and 5 described in this report, who were retrospectively identified as SARS cases despite heightened clinical vigilance for new cases. Because of this spectrum of clinical presentations, MOH has adopted a strategy to quickly identify febrile or symptomatic persons with chronic illnesses or any recent health-care-facility contact as suspected cases for isolation.

Super spreaders have been described with other diseases such as rubella, laryngeal tuberculosis, and Ebola.⁸ This phenomenon might be the result of a combination of host, environment, and virus interactions. A common feature of the super spreaders described in this report was nosocomial transmission, with hospitals serving as sources for disease amplification. This has implicated the adequacy of infection-control measures although the last super spreader also spread disease among his social contacts and the super spreader reported from Hong Kong SAR spread virus in Hotel M. Moreover, many secondary cases reported only limited contact with these cases. Additional data on the natural history of infection are needed to understand factors that might be associated with this phenomenon. Regardless of whether this phenomenon is the result of other transmission routes, inadequate infection-control measures, or more viral shedding by a patient, transmission of SARS virus is highly efficient in some circumstances.

The preliminary reports from Hong Kong SAR and Viet Nam described transmission after direct contact with probable cases. Although this appears to be true for the majority of cases, initial contact tracing and isolation measures based on this assumption were too narrowly defined to prevent secondary transmission in Singapore. On the basis of descriptions of transmission resulting from undefined or limited contact (e.g. in corridors, elevators, and taxis and to visitors to the same inpatient ward) coupled with recent reports of prolonged environmental contamination, a much more expanded policy for contact tracing and home quarantine has been instituted in Singapore. The national prevention and control strategy for SARS focuses on 1) eliminating nosocomial transmission through substantially enhanced infection-control practices, 2) preventing additional importations of infection through health screening and travel advisories at the airport and seaports, and 3) stopping community transmission through education, contact tracing, and quarantine measures. Indicators of the effectiveness of this approach include the lack of nosocomial transmission SARS-specific wards in TTSH/Communicable Disease Center since the designation of those wards on March 22 and in the remainder of the hospitals since 17 April, and no further transmission of infection from imported cases. ■

Mais les groupes de cas ultérieurs ont été associés à des cas présentant un tableau clinique atypique qui masquait l'infection ou à des cas n'ayant pas été assez rapidement identifiés par le manque de connaissance d'un contact direct avec un cas de SRAS avéré. Par conséquent, ces malades sont à leur tour devenus des réservoirs cachés de l'infection pour le Service hospitalier où ils séjournaient ou pour la communauté. Les malades présentant des pathologies multiples et une fièvre et une pneumonie apparemment explicables posent de sérieux problèmes pour la santé publique et le système de santé en général. Ceci est évident pour les Cas 3, 4 et 5 décrits dans ce rapport mais qui n'ont été identifiés que rétrospectivement, malgré la vigilance appliquée à la recherche des nouveaux cas. Face à la grande variété de tableaux cliniques, le ministère de la Santé a adopté une stratégie qui identifie rapidement les cas présumés à isoler parmi les cas fébriles ou symptomatiques atteints de pathologies concomitantes ou parmi les contacts récents au sein d'un établissement de santé.

Des superpropagateurs de maladies ont été décrits dans le cas d'autres affections comme la rubéole, la tuberculose du larynx ou la fièvre à virus Ebola⁸. Ce phénomène peut être dû à une interaction entre l'hôte, son milieu et le virus lui-même. Une caractéristique commune à tous les superpropagateurs signalés dans ce rapport est la transmission nosocomiale, les hôpitaux étant sources d'amplification de la maladie. Cette transmission pose la question de la bonne adéquation des mesures de lutte même si le dernier superpropagateur a également diffusé la maladie parmi ses proches et ses relations sociales; le superpropagateur de la RAS de Hong Kong a lui propagé le virus au sein de l'hôtel M. En outre, de nombreux cas secondaires n'ont fait état que de contacts limités avec ces cas-là. On a donc besoin de données supplémentaires sur l'évolution naturelle de l'infection pour comprendre les facteurs qui pourraient y être associés. Indépendamment du fait que l'infection puisse être transmise par d'autres voies de transmission, ou que les mesures de lutte soient inadéquates ou qu'il existe une charge virale accrue chez certains malades, l'efficacité de la transmission du virus du SRAS est très élevée sous certaines conditions.

Les indications préliminaires provenant de la RAS de Hong-Kong et du Viet Nam ne mentionnent qu'une sorte de transmission, celle par contact direct avec des cas probables. Si cela semble vrai dans l'écrasante majorité des cas, la recherche des contacts initiaux et les mesures d'isolement fondées sur ces hypothèses étaient définies de façon trop restreinte pour pouvoir éviter une transmission secondaire à Singapour. Sur la base de descriptions d'une transmission due à un contact incertain ou limité (dans les couloirs, les ascenseurs, les taxis ou avec des visiteurs) associées à des observations récentes d'une contamination environnementale durable, une politique beaucoup plus large de recherche de contacts et de mise en quarantaine à domicile a été mise en œuvre. La stratégie actuelle de prévention et de lutte nationale se fonde sur 1) l'élimination de la transmission nosocomiale par un renforcement sensible des pratiques de lutte contre l'infection; 2) la prévention de l'importation de nouveaux cas grâce au dépistage sanitaire et à des recommandations pour les voyageurs, dans les ports et les aéroports; et 3) l'arrêt de la transmission communautaire par diffusion de l'information, suivi des personnes en contact avec des cas et leur mise en quarantaine. Parmi les indicateurs de l'efficacité de cette approche, figure l'absence de transmission nosocomiale au Centre des maladies transmissibles du HTTS depuis la désignation de Services réservés aux cas de SRAS dès le 22 mars et dans les autres hôpitaux depuis le 17 avril ainsi que l'absence de transmission à partir de cas importés. ■

⁸ Khan AS et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179 (Suppl 1): S76-86.

⁸ Khan AS et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179 (Suppl 1):S76-86.

Buruli ulcer disease

Mycobacterium ulcerans infection

Background¹

Buruli ulcer is a widespread disease that can result in severe disfigurement. It is caused by *Mycobacterium ulcerans*, an environmental mycobacterium that produces a destructive toxin called mycolactone. The disease occurs in swampy, humid areas. The exact mode of transmission is not known and treatment is principally surgical. Buruli ulcer affects mainly children living in remote rural areas, particularly in sub-Saharan Africa. Early detection and early treatment prevent complications of the disease. Most patients in Africa present during the late stages of disease as a consequence of several factors, including limited access to medical care. Buruli ulcer is endemic in at least 30 countries. In 1998, WHO established the Global Buruli Ulcer Initiative to coordinate control and research efforts. The first International Conference on Buruli Ulcer Control and Research was organized by WHO that same year in Yamoussoukro, Côte d'Ivoire.

This report presents the Buruli ulcer situation in three endemic countries (Australia, French Guyana and Sudan) and the early detection of the disease in Côte d'Ivoire. It also provides research updates on the mode of transmission, drug treatment and the *M. ulcerans* genome sequencing project at the Pasteur Institute in Paris, France.

I. Country analysis

Australia

M. ulcerans infection in Australia is relatively uncommon, but its occurrence in temperate and developed areas is of possible value in elucidating the epidemiology. As in other countries, incidence of the disease is increasing and new foci are appearing.

The disease was first described in Australia in 1948. Up until the 1990s, one or two cases occurred annually. In the 1990s, however, incidence of the disease increased suddenly, with the development of new foci on Phillip Island and the Frankston/Langwarrin district just south of suburban Melbourne; the Bellarine Peninsula, south-west of Melbourne, has become a further focus in the past two years. In 2002, a single case was identified in South Hedland, Western Australia, the first known case in that state. There are now 20–30 cases per annum, a 10-fold increase in the past 12 years.

In addition to human cases, the disease has been described in native animals such as the koala (*Phascolarctos cinereus*), the brushtail and ringtail possum (family Phalangeridae), and the long-footed potoroo (*Potorous longipes*). There has also been a reported case in a domesticated alpaca (*Lama pacos*). All cases except those in the potoroo occurred in the same focal areas as the human cases.

The increase in the number of cases has been largely confined to the state of Victoria, Australia's second most popu-

Ulcère de Buruli

Infection à *Mycobacterium ulcerans*

Généralités¹

L'ulcère de Buruli est une maladie très répandue qui peut entraîner des déformations graves. Elle est due à *Mycobacterium ulcerans*, une mycobactérie appelée mycolactone, présente dans l'environnement, et qui produit une toxine provoquant la destruction des tissus. La maladie sévit dans les zones humides et marécageuses. On ignore quel est exactement son mode de transmission et son traitement est principalement chirurgical. L'ulcère de Buruli touche surtout les enfants vivant dans des régions rurales reculées, en particulier en Afrique subsaharienne. Son dépistage et son traitement précoces permettent d'éviter les complications. En Afrique, la plupart des malades viennent consulter à des stades avancés de la maladie du fait de plusieurs facteurs, notamment de l'accès limité aux soins médicaux. L'ulcère de Buruli est endémique dans au moins 30 pays. En 1998, l'OMS a mis en place l'Initiative mondiale de lutte contre l'ulcère de Buruli afin de coordonner les efforts menés sur le plan de la lutte et de la recherche. La première Conférence internationale sur la lutte contre l'ulcère de Buruli et la recherche sur cette maladie ont été organisées par l'OMS cette même année, à Yamoussoukro, Côte d'Ivoire.

Le présent rapport expose la situation de l'ulcère de Buruli dans trois pays d'endémie (Australie, Guyane Française et Soudan) et la détection précoce de la maladie en Côte d'Ivoire. Il fait également le point de la recherche sur le mode de transmission de la maladie, sur l'antibiothérapie et sur le projet de séquençage du génome de *M. ulcerans*, mené à l'Institut Pasteur de Paris, France.

I. Analyse au niveau des pays

Australie

L'infection à *M. ulcerans* est relativement peu fréquente en Australie, mais sa survenue dans des régions tempérées et développées peut être intéressante pour comprendre l'épidémiologie de cette maladie. Comme dans d'autres pays, l'incidence de cette maladie augmente et de nouveaux foyers apparaissent.

L'ulcère de Buruli a été décrit pour la première fois en Australie en 1948. Jusqu'aux années 90, un ou deux cas se déclaraient chaque année. Toutefois, dans les années 90, l'incidence de la maladie a brusquement augmenté avec l'apparition de nouveaux foyers sur Phillip Island et dans le district de Frankston/Langwarrin situés juste au sud de la banlieue de Melbourne; la péninsule de Bellarine, au sud-ouest de Melbourne, est devenue un nouveau foyer de la maladie ces deux dernières années. En 2002, un seul cas a été recensé dans le South Hedland, dans l'ouest de l'Australie: il s'agissait du premier cas connu dans cet état. Il y a aujourd'hui 20 à 30 cas par an, soit une multiplication par 10 de leur nombre au cours des 12 dernières années.

En plus des cas répertoriés chez l'homme, cette maladie a été décrite chez des animaux originaires de la région tels que le koala (*Phascolarctos cinereus*), l'opossum («brushtail and ringtail possum», famille des phalangéridés), et le potorou (*Potorous longipes*). On a également rapporté un cas chez un alpaga domestique (*Lama pacos*). Tous ces cas, sauf celui survenu chez le potorou, sont apparus dans les mêmes foyers que ceux des cas humains.

L'augmentation du nombre de cas a été en grande partie confinée à l'état de Victoria, deuxième état de l'Australie pour ce qui est du

¹ See No. 32, 2002, pp. 271–275.

¹ Voir N° 32, 2002, pp. 271–275.

lous state, situated well south of the tropics. There has been no corresponding increase in Queensland, which is largely tropical. In Victoria, most cases occur in the late winter/early spring months of August and September, unlike north Queensland and many other tropical areas in Africa and Asia, where cases occur uniformly throughout the year. In Victoria, most patients first notice a skin papule, which fails to heal, enlarges and eventually ulcerates. In Africa, most patients first notice a subcutaneous nodule, infection with necrosis of subcutaneous fat; this form of presentation is almost unknown in Victoria but not uncommon in tropical Queensland. Because of better and more accessible health care, complicated cases as seen in Africa are rare in Australia.

Foci of infection appear to develop after some form of environmental disturbance, such as flooding or the formation of new dams or water storages, and sand mining, where excavations have left behind large sheets of stagnant water. In Victoria, some cases may have resulted from the use of recycled effluent, particularly effluent that is used for spray irrigation after it has been stored in open earthen storage.

French Guyana

French Guyana is the major endemic focus in the Americas. The disease was first detected in 1969 by the Cayenne dermatology department. By 31 December 2002, 193 cases were registered in French Guyana, whereas only 8 cases were registered in Peru, 4 in Mexico and 1 in Suriname.

A comparative analysis of two cohorts was undertaken:

- 1969–1991: a retrospective analysis of 108 cases of *M. ulcerans* infection registered with the Cayenne dermatology department.
- 1992–2002: an analysis of 85 cases of which 20 were registered with the Saint Laurent du Maroni surgical unit and 65 with the Cayenne dermatology department.

This analysis showed that, of the 85 cases of the second cohort, 47 (53.3%) were women and 38 (44.7%) men, giving a sex ratio of 0.8. A marked decline was also noted in the number of cases aged under 20 years, with only 23 (27.3%) being in this age group. In the first cohort, the proportion of under-20s was 62%, and there was an increase in the average age (32.5 years) in 1992–2002 compared with 1969–1991 (21.8 years). Geographical distribution of cases shows that the coastal area as a whole is affected: the island of Cayenne, Kourou, Mana and Awala-Yalimapo.

French Guyana has an estimated population of 175 000, 95% of whom live in the coastal area. A focus of the disease has been detected at Awala-Yalimapo, an Amerindian village located on the Atlantic coast at the mouth of the Maroni and Mana rivers. Between 1992 and 2001, a number of isolated cases were detected in villages along the river Maroni and in the centre of the department. The foci in the villages of Iracoubo and Sinnamary seem to be declining. Lesions are primarily located on the lower (72%) and upper (20%) limbs. In general, the lesions are single; multiple lesions affect only one part of the limb.

nombre d'habitants, situé bien au sud des tropiques. Il n'y a pas eu d'augmentation correspondante dans le Queensland, qui est en grande partie tropical. Dans l'état de Victoria, la plupart des cas se produisent à la fin de l'hiver/début du printemps, durant les mois d'août et de septembre, contrairement au nord du Queensland et à de nombreuses régions tropicales d'Afrique et d'Asie où les cas surviennent uniformément tout au long de l'année. Dans l'état de Victoria, la plupart des malades constatent d'abord la présence d'une papule cutanée qui ne guérit pas, s'élargit et finit par s'ulcérer. En Afrique, la plupart des malades constatent au début la présence d'un nodule sous-cutané, d'une infection avec nécrose des graisses sous-cutanées; un tableau clinique presque inconnu à Victoria, mais qui n'est pas rare dans la partie tropicale du Queensland. Du fait que les soins de santé sont plus accessibles et de meilleure qualité, il est rare d'observer en Australie des cas compliqués comme ceux que l'on voit en Afrique.

Les foyers d'infection semblent se développer à la suite de perturbations environnementales, par exemple, d'inondations ou de formation de nouvelles retenues ou réservoirs d'eau et de l'exploitation du sable, au cours de laquelle le déblaiement laisse derrière lui d'importantes nappes d'eau stagnante. Dans l'état de Victoria, certains cas ont pu résulter du recyclage des eaux usées, en particulier lorsque ces dernières sont utilisées pour l'arrosage après avoir été stockées dans des bassins en terre à ciel ouvert.

Guyane française

La Guyane française représente le foyer endémique le plus important du continent américain. L'affection a été identifiée pour la première fois en 1969 dans le Service de dermatologie de Cayenne où l'on recensait 193 cas cumulés au 31 décembre 2002, alors que seulement 8 cas étaient rapportés au Pérou, 4 au Mexique et 1 au Suriname.

L'analyse comparative de deux cohortes a été entreprise:

- 1969–1991: analyse rétrospective de 108 cas d'infection à *M. ulcerans* recensés dans le Service de dermatologie de Cayenne.
- 1992–2002: analyse de 85 cas dont 20 recensés dans le Service de chirurgie de Saint-Laurent-du-Maroni et 65 cas dans le Service de dermatologie de Cayenne.

L'analyse a permis de constater que sur les 85 cas de la seconde cohorte, 47 (53,3%) étaient de sexe féminin et 38 (44,7%) de sexe masculin, ce qui donne un sex ratio de 0,8. On constate également une nette diminution du nombre de cas chez les moins de 20 ans: sur les 85 cas, seulement 23 cas ont moins de 20 ans, soit 27,3%, alors que dans la première cohorte, 1969–1991, le taux des moins de 20 ans était de 62%. On observe aussi une augmentation de la moyenne d'âge: 32,5 (1992–2002); 21,8 (1969–1991). La répartition géographique des cas nous montre que l'ensemble du littoral est touché: l'île de Cayenne, Kourou, Mana et Awala-Yalimapo.

La population guyanaise est estimée à 175 000 habitants et il est à noter que 95% de celle-ci réside sur le littoral. On a constaté l'apparition d'un foyer à Awala-Yalimapo, village amérindien, situé sur l'Océan Atlantique à l'embouchure des fleuves Maroni et Mana. Des cas isolés dans les communes bordant le fleuve Maroni et dans le centre du département ont été recensés entre 1992 et 2001. Les foyers des communes d'Iracoubo et Sinnamary semblent s'atténuer. Les lésions siègent de préférence au niveau des membres inférieurs (72%) et supérieurs (20%). Il s'agit généralement de lésion unique, et lorsqu'elles sont multiples elles ne concernent qu'un seul segment de membre.

Sudan

Although Sudan borders endemic countries such as the Democratic Republic of the Congo and Uganda, only a few clinical cases of Buruli ulcer in southern Sudan have been reported by the International Committee of the Red Cross (ICRC) Hospital in Loki, Kenya. These cases were confirmed by the Institute of Tropical Medicine in Antwerp, Belgium, in 2001. In July 2002, however, an alert of a suspected outbreak of tropical ulcer was reported from Mabilia camp, Tambura, in Equatoria region (*Map 1*) through the Early Warning and Response Network (EWARN). Since the alert, coordinated by EWARN/WHO, a field investigation, laboratory diagnosis and response have been carried out with support from UNICEF/OLS, the Kenya Medical Research Institute (KEMRI), CARE International, Medair, ICRC, and the Tambura County Health Department. Some of the cases from the outbreak were confirmed as Buruli ulcer by the active participation of WHO collaborating centres, KEMRI in Nairobi, and the Institute of Tropical Medicine in Belgium.

A total of 568 suspected cases were registered from July to October 2002. Since then, 371 new suspected cases have been registered in health service records. However, these cases may include some recurrent cases. While all these cases had been among internally displaced persons in Mabilia camp, a follow-up in November–December 2002 recorded 21 additional cases from the indigenous community away from the camp.

Southern Sudan is a complex emergency area with poor and fragile health infrastructure and a shortage of skilled personnel including surgeons. As a result, most efforts to date have focused on confirmation of the outbreak, extending surveillance, and orientation of community-based

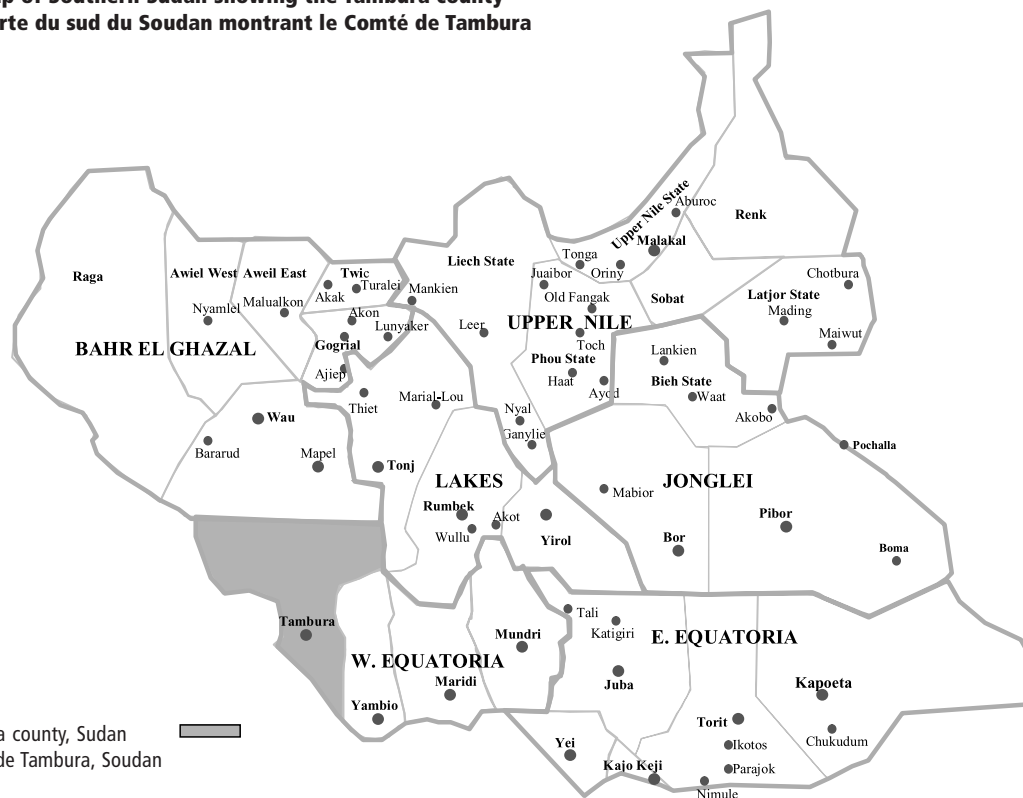
Soudan

Bien que le Soudan soit voisin de pays d'endémie tels que la République démocratique du Congo et l'Ouganda, seuls quelques cas cliniques d'ulcère de Buruli ont été notifiés dans le sud du pays par l'hôpital du Comité international de la Croix-Rouge (CICR) de Loki, au Kenya. Ces cas ont été confirmés par l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers, Belgique, en 2001. Toutefois, en juillet 2002, une alerte concernant une flambée présumée d'ulcère tropical signalée dans le camp de Mabilia, à Tambura, dans la région d'Equatoria (*Carte 1*) a été lancée par le réseau EWARN (Early Warning and Response Network). Depuis, une étude de terrain, un diagnostic au laboratoire et une riposte, coordonnés par l'EWARN/OMS, ont été mis en route avec l'aide de l'UNICEF/OLS, de l'Institut kenyan de Recherche médicale (KEMRI), de CARE International, de Medair, du CICR et du Département de la Santé du Comté de Tambura. La participation active des centres collaborateurs de l'OMS, du KEMRI de Nairobi et de l'Institut de Médecine tropicale de Belgique ont permis de confirmer des cas d'ulcère de Buruli parmi les cas de la flambée.

Cinq cent soixante-huit cas suspects ont été enregistrés au total entre juillet et octobre 2002. Depuis, 371 nouveaux cas suspects ont été enregistrés dans les dossiers des services de santé. Toutefois, il pouvait y avoir parmi eux des cas de rechute. Bien que tous ces cas aient touché des personnes déplacées à l'intérieur de leur pays vers le camp de Mabilia, une étude de suivi effectuée en novembre-décembre 2002 a enregistré 21 cas supplémentaires dans la communauté autochtone vivant à distance du camp.

Le sud du Soudan est une zone d'urgence complexe disposant d'une infrastructure sanitaire médiocre et fragile et où il y a pénurie de personnel qualifié, notamment de chirurgiens. En conséquence, la plupart des efforts ont jusqu'ici été axés sur le fait de confirmer la flambée, d'étendre la surveillance et de former les agents de santé et

Map. 1 **Map of Southern Sudan showing the Tambura county**
Carte 1 **Carte du sud du Soudan montrant le Comté de Tambura**



health workers and community leaders on early case detection and wound care. However, given the difficult geographical and sociopolitical dynamics and the shortage of much-needed surgical supplies and skills, WHO in southern Sudan, with support from EWARNS partners and the Global Buruli Ulcer Initiative, is working on the development of a national Buruli ulcer control programme. To enhance this effort, an advocacy meeting is scheduled to take place shortly, where a proposal for support will be developed. One major area of emphasis will be strengthening local capacity for surgical care through training of a Sudanese surgeon and provision of surgical supplies, equipment and instruments.

Confirmation of Buruli ulcer in southern Sudan shows that the disease is spreading to non-endemic countries. There is therefore an urgent need to develop a national Buruli ulcer control programme that builds on the efforts of non-governmental organizations (NGOs), institutions and communities through EWARNS, which has proved effective in case detection and management.

Early detection of Buruli ulcer disease in Côte d'Ivoire

In Africa, the frequency of ulcerative forms and the disabilities associated with Buruli ulcer pose a significant problem for case management of the disease. For this reason, early case detection is one strategic area of Buruli ulcer control to which priority has been given.

Côte d'Ivoire appears to be the worst affected country in west Africa. Early detection has been pursued since 1998, following the International Conference on Buruli Ulcer Control and Research. The overall aim is to reduce the proportion of ulcerative forms and cases of residual disability.

The approach adopted involves an initial mass detection campaign, which is carried out by physicians from the central level and district health workers (community health workers, nurses and physicians). The campaign is then relayed by district health workers, through small-scale detection activities (systematic passive case detection in health centres, active case detection in the communities). During such mass campaigns, early lesions (2 cm or less) are excised in the field under local anaesthesia; all the more serious cases are referred to a hospital for wider excision and skin grafting.

Case detection activities began in Zoukougbeu prefecture, the pilot area, in 1998. All the villages were covered. Within four years, detection of nodular forms increased from 54% of cases in 1998 to 72% in 2001, and there has been a concomitant reduction in the number of cases with ulcerative forms and associated disabilities.

These measures have also resulted in an increase in the number of patients who voluntarily consult when the disease is at an early stage.

In conclusion, mass detection campaigns, supported by small-scale case detection activities, are an effective strategy for Buruli ulcer control. More widespread use of this strategy could reduce the prevalence of complicated forms and disabilities. Sustained funding is needed to maintain such efforts. It is feared, however, that the progress made in Côte d'Ivoire for control of Buruli ulcer, and perhaps for other diseases, may be reversed by ongoing political problems.

les chefs communautaires au dépistage précoce des cas et aux soins à prodiguer. Toutefois, étant donné les difficultés présentées par la situation géographique et socio-politique et la pénurie de matériels et de compétences grandement nécessaires sur le plan chirurgical, l'OMS dans le sud du Soudan travaille à l'élaboration d'un programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli avec l'aide des partenaires de l'EWARNS et de l'Initiative mondiale de lutte contre l'ulcère de Buruli. Pour renforcer ces mesures, une réunion de sensibilisation devrait avoir lieu sous peu, au cours de laquelle une proposition de soutien sera élaborée. Le renforcement des moyens locaux pour la prise en charge chirurgicale grâce à la formation d'un chirurgien soudanais et à la fourniture de produits, de matériels et d'instruments chirurgicaux, constitue l'une des priorités.

La confirmation de la présence de l'ulcère de Buruli dans le sud du Soudan montre que cette maladie s'étend aux pays dans lesquels elle n'était pas endémique. Il est par conséquent urgent d'élaborer un programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli tirant parti des efforts des organisations non gouvernementales (ONG), des institutions et des communautés par l'entremise du réseau EWARNS qui s'est avéré efficace pour le dépistage et la prise en charge des cas.

Détection précoce de l'ulcère de Buruli en Côte d'Ivoire

En Afrique, la fréquence des formes ulcéraives et des incapacités associées à l'ulcère de Buruli posent des problèmes importants pour la prise en charge des cas. C'est pourquoi le dépistage précoce de ces derniers constitue la composante stratégique de la lutte contre l'ulcère de Buruli à laquelle on a accordé la priorité.

La Côte d'Ivoire semble être le pays de l'Afrique de l'Ouest le plus gravement touché par la maladie. Le dépistage précoce s'y effectue depuis 1998, faisant suite à la Conférence internationale sur la lutte contre l'ulcère de Buruli et la recherche sur cette maladie. L'objectif général est de réduire la proportion des formes ulcéraives de la maladie et les cas d'incapacité résiduelle.

L'approche adoptée suppose une campagne initiale de dépistage de masse effectuée par des médecins au niveau central et par des agents de santé de district (agents de santé communautaires, infirmières et médecins). Cette campagne est ensuite relayée par les agents de santé de district, par le biais d'activités de dépistage à petite échelle (dépistage passif systématique des cas dans les centres de santé, dépistage actif des cas dans les communautés). Au cours de ces campagnes de masse, les lésions précoces inférieures ou égales à 2 cm sont excisées sur le terrain sous anesthésie locale; tous les cas plus graves sont adressés à l'hôpital pour une excision élargie et une greffe de peau.

Les activités de dépistage de cas ont commencé dans la préfecture de Zoukougbeu, zone pilote, en 1998. Tous les villages ont été couverts. Au bout de quatre ans, le dépistage des formes nodulaires a progressé, passant de 54% de cas, en 1998, à 72% en 2001, et l'on a observé une diminution concomitante du nombre de cas présentant des formes ulcéraives et incapacités associées.

Ces mesures ont également entraîné une augmentation du nombre de malades venus consulter de leur propre chef à un stade précoce de la maladie.

En conclusion, les campagnes de dépistage de masse, appuyées par des activités de dépistage à petite échelle, représentent une stratégie efficace pour lutter contre l'ulcère de Buruli. Une application à plus grande échelle de cette stratégie pourrait permettre de réduire la prévalence des formes compliquées et des incapacités. Un financement durable est nécessaire pour poursuivre ces efforts. Cependant, on craint que les progrès réalisés en Côte d'Ivoire dans la lutte contre l'ulcère de Buruli ou d'autres maladies ne soient réduits à néant par les difficultés politiques actuelles.

II. Research update

Mode of transmission

Despite water-linked epidemiological and PCR data to identify the sources of *M. ulcerans*, the reservoir and mode of transmission of this organism remain elusive. In 1998, the Institute of Tropical Medicine in Belgium provided the first evidence implicating aquatic insects in the possible transmission of the disease. In 2002, the Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène du Centre hospitalier d'Angers, France, provided additional strong evidence regarding the role of aquatic insects. *M. ulcerans* was shown to be localized exclusively within the salivary glands of insects, where it could both survive and multiply, unlike other mycobacteria species. Four mycobacteria species (*M. marinum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) were studied as negative controls under the same conditions.

Recent evidence suggests that, in the environment, *M. ulcerans* may be attached to aquatic plants that provide the nutrients necessary for its survival and replication, despite competition with other microorganisms. Given that the water bugs are essentially carnivorous, it is difficult to suppose a direct contact in the contamination of aquatic bugs and plants. It seems highly likely that an intermediate host can be infected by eating certain aquatic plants. Snails belonging to the families of Ampullariidae and Planorbidae could be contaminated by *M. ulcerans* after being fed aquatic plants covered by a biofilm of *M. ulcerans*.

These reports provide the first strong evidence of the implication of water bugs in transmission of *M. ulcerans* as well as original data concerning the role of aquatic snails and plants in the ecology of *M. ulcerans*.

Drug treatment

One of the major difficulties with treatment of *M. ulcerans* disease is the lack of effective drugs. Steady research efforts have been made during the past five years to overcome this problem. Using evidence from *in vitro* and animal, a pilot study was conducted to evaluate the potential role of antibiotics in the treatment of Buruli ulcer in humans. Preliminary analysis of results from a study in Ghana had shown that treatment of early lesions (nodules) with rifampicin and streptomycin was successful in causing excised lesions to be culture-negative after 4 to 12 weeks but not after 2 weeks. Most lesions became smaller, leading researchers to believe that clinical cure might be achievable using antibiotics alone in early lesions. Additional data from Côte d'Ivoire (using rifampicin and amikacin) supported these results. In patients with oedematous disease (the most severe form), treatment with rifampicin and streptomycin for 4 weeks resulted in considerable reduction in oedema, requiring a smaller surgical excision.

Although further research is needed to confirm the optimal duration of treatment, it is acknowledged that many clinicians managing patients with *M. ulcerans* disease will be encouraged by the results and will feel that antibiotics should be used until more results are available. The working group on drug treatment advised as follows:

II. Le point sur la recherche

Mode de transmission

Malgré des données épidémiologiques qui l'associent à l'eau et les données de la PCR qui permettent d'identifier les sources de *M. ulcerans*, le réservoir et le mode de transmission de ce germe restent difficiles à cerner. En 1998, l'Institut de Médecine tropicale belge a fourni les premiers éléments permettant d'incriminer des insectes aquatiques dans la transmission de la maladie. En 2002, le Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène du Centre hospitalier d'Angers, France, a fourni d'autres éléments de preuve concernant le rôle des insectes aquatiques. On a montré que *M. ulcerans* se retrouvait exclusivement au niveau des glandes salivaires des insectes dans lesquelles la mycobactérie pouvait survivre et se multiplier, contrairement aux autres espèces de mycobactéries. Quatre espèces de mycobactéries (*M. marinum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* et *M. kansasii*) ont été étudiées dans les mêmes conditions pour servir de témoins négatifs.

Les données récentes laissent à penser que, dans l'environnement, *M. ulcerans* est peut-être fixée aux plantes aquatiques qui lui fournissent les éléments nutritifs nécessaires à sa survie et à sa réplication, même si elle entre en compétition avec d'autres micro-organismes. Étant donné que les insectes aquatiques sont essentiellement carnivores, il est difficile de supposer qu'il y ait un contact direct lors du processus de contamination entre insectes aquatiques et plantes. Il semble hautement probable qu'un hôte intermédiaire puisse s'infecter en ingérant certaines plantes aquatiques. Des gastéropodes appartenant aux familles des Ampullariidae et des Planorbidae pourraient être contaminés par *M. ulcerans* après avoir ingéré des plantes aquatiques recouvertes d'un biofilm renfermant cette dernière.

Ces rapports constituent le premier élément de preuve tangible de l'implication des insectes aquatiques dans la transmission de *M. ulcerans* ainsi que les données originales concernant le rôle des gastéropodes et des plantes aquatiques dans l'écologie de *M. ulcerans*.

Antibiothérapie

L'une des principales difficultés rencontrées avec le traitement de l'infection à *M. ulcerans* est l'absence d'un médicament efficace. Des efforts de recherche constants ont été consentis au cours de cinq dernières années pour venir à bout de ce problème. Une étude pilote a été menée pour évaluer le rôle potentiel des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère de Buruli chez l'homme à partir de données d'études *in vitro* et d'études faites chez l'animal. L'analyse préliminaire des résultats d'une étude effectuée au Ghana a montré que le traitement des lésions précoces (nodules) par la combinaison rifampicine/streptomycine avait permis de négativer au bout de 4 à 12 semaines les cultures de lésions excisées, mais pas en 2 semaines. La plupart des lésions ont diminué, conduisant les chercheurs à penser qu'une guérison clinique pourrait être obtenue à l'aide des seuls antibiotiques en cas de lésion précoce. D'autres données recueillies en Côte d'Ivoire (utilisant la combinaison rifampicine/amikacine) sont venues conforter ces résultats. Chez les malades présentant une forme oedémateuse de la maladie (la forme la plus grave), le traitement par la rifampicine et la streptomycine pendant 4 semaines a permis d'obtenir une réduction considérable de l'œdème, nécessitant une excision chirurgicale moins étendue.

Si d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer la durée optimale du traitement, il est admis que de nombreux cliniciens qui prennent en charge des malades présentant une infection à *M. ulcerans* seront encouragés par ces résultats et auront le sentiment qu'il faut utiliser les antibiotiques jusqu'à ce que d'autres résultats soient disponibles. Le Groupe de travail sur l'antibiothérapie a conseillé ce qui suit:

1. A combination of rifampicin and an aminoglycoside (streptomycin/amikacin) used for 4 weeks to treat any patient with strongly suspected *M. ulcerans* disease is reasonable when circumstances allow suitable supervision of such therapy. After the first 4 weeks, an assessment should be made before further use of antibiotics or surgery. If the lesion has stabilized or is getting smaller during this time, further antibiotics may be justified rather than immediate surgery, but the possibility of an alternative diagnosis must always be borne in mind. A lesion that enlarges during antibiotic therapy should be excised and sent for histological diagnosis, if possible.
2. Patients with disseminated disease or osteomyelitis, including those associated with HIV infection, should always receive antibiotics before and after surgery. Antibiotic treatment is also strongly advocated in patients with oedematous and plaque disease since it is thought to reduce the extent of surgical excision necessary in these severe forms and possibly even the need for surgery.
3. Clinicians who decide to use antibiotics for treatment of *M. ulcerans* disease should carefully document the response to treatment and report results to future meetings.

***M. ulcerans* genome sequencing project**

The *M. ulcerans* genome sequencing project at the Pasteur Institute in Paris, France, began in February 2001 and is expected to finish by the end of 2003. Preliminary information is available via a web-based server called Buruli List (<http://genopole.pasteur.fr/Mulc/BuruList.html>). Preliminary analysis of results has identified a discrete cluster of genes that encode a polyketide synthase (PKS). These genes are not present in *M. marinum* (a close relative of *M. ulcerans*) and hence are likely to encode for synthesis of mycolactone. Mycolactone is predicted to be the product of a unique PKS cluster and the principal virulence factor for *M. ulcerans*. This discovery opens new possibilities for research into how these genes are controlled, and may provide targets for novel pharmaceutical agents. Completion of the genome project is expected to accelerate *M. ulcerans* research.

Editorial note. In 1998, WHO established an 18-member Advisory Group to guide its activities on Buruli ulcer. Members, who meet every March at WHO headquarters in Geneva, represent some of the world's leading experts in Buruli ulcer control, management and research. In recent years, attendance at the meeting has been extended to allow field health workers from endemic countries, researchers and NGOs currently involved in Buruli ulcer control activities to present their work. The meeting is an important component of global advocacy efforts and essential to raise awareness of and interest in this poorly understood disease, to share and disseminate new information, and to coordinate efforts among endemic countries, researchers and NGOs. ■

1. Une association de rifampicine et d'un aminoside (streptomycine/amikacine) administrée pendant 4 semaines à tout malade chez qui l'on soupçonne fortement une infection à *M. ulcerans* est raisonnable lorsque la situation permet une supervision convenable de ce traitement. Au bout des 4 semaines, une évaluation doit être faite avant de poursuivre les antibiotiques ou de pratiquer un geste chirurgical. Si la lésion s'est stabilisée ou si elle a régressé au cours de cette période, il peut être justifié de poursuivre les antibiotiques plutôt que de procéder à son excision chirurgicale immédiate, mais il ne faut jamais perdre de vue l'éventualité d'un autre diagnostic. Une lésion qui s'étend au cours d'un traitement antibiotique doit être excisée et envoyée, si possible, pour diagnostic histologique.
2. Les malades présentant une pathologie disséminée ou une ostéomyélite, notamment associée à une infection à VIH, se verront toujours administrer des antibiotiques avant et après l'intervention chirurgicale. Le traitement antibiotique est également fortement préconisé chez les patients présentant une forme œdémateuse ou en plaques puisque l'on estime qu'il réduit l'importance de l'excision chirurgicale dans ces formes graves, voire la nécessité de pratiquer cette dernière.
3. Les cliniciens qui décident d'utiliser des antibiotiques pour le traitement de l'infection à *M. ulcerans* doivent documenter soigneusement la réponse au traitement et faire état des résultats qu'ils obtiennent lors des futures réunions.

Projet de séquençage du génome de *M. ulcerans*

Le projet de séquençage du génome de *M. ulcerans* de l'Institut Pasteur de Paris, France, a démarré en février 2001 et devrait être achevé fin 2003. Des données préliminaires sont disponibles grâce au serveur appelé BuruList (<http://genopole.pasteur.fr/Mulc/BuruList.html>). L'analyse préliminaire des résultats a permis d'identifier un petit groupe de gènes qui codent pour une polykétide-synthase (PKS). Ces gènes ne sont pas présents chez *M. marinum* (une espèce étroitement apparentée à *M. ulcerans*) et il est donc probable qu'ils codent pour la synthèse de mycolactone. Il semblerait que la mycolactone soit le produit d'un groupe PKS unique et le principal facteur de virulence de *M. ulcerans*. Cette découverte ouvre de nouvelles possibilités de recherche sur la façon dont ces gènes sont contrôlés et pourrait fournir des cibles pour de nouveaux agents pharmaceutiques. Une fois mené à son terme, le projet génome devrait permettre l'accélération de la recherche sur *M. ulcerans*.

Note de la rédaction. En 1998, l'OMS a mis en place un groupe consultatif de 18 membres chargés de diriger les activités liées à l'ulcère de Buruli. Ces membres, qui se réunissent chaque année en mars au Siège de l'OMS, à Genève, comptent parmi les experts les plus éminents du monde sur l'ulcère de Buruli, qu'il s'agisse de lutte, de prise en charge ou de recherche. Ces dernières années, la participation à cette réunion a été élargie pour permettre aux agents de santé de terrain des pays d'endémie, aux chercheurs et aux ONG participant actuellement aux activités de lutte contre l'ulcère de Buruli, de présenter leurs travaux. Cette réunion est une composante importante des efforts mondiaux de sensibilisation à cette maladie et est indispensable pour mieux faire connaître cette maladie mal comprise et faire qu'on s'y intéresse, pour partager et diffuser les informations nouvelles, et pour coordonner les efforts des différents pays d'endémie, chercheurs et ONG. ■

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 2 to 8 May 2003 / Notifications de maladies reçues du 2 au 8 mai 2003

Cholera / Choléra

Cases / Deaths
Cas / Décès

Asia / Asie

India/Inde

4.I-1.II

49

0