



WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

10 SEPTEMBER 1993 • 68th YEAR

68^e ANNÉE • 10 SEPTEMBRE 1993

CONTENTS	SOMMAIRE
Drug alert: halofantrine — Change in recommendations for use	Pharmacovigilance: halofantrine — Modification des recommandations d'emploi
269	269
Epidemic neuropathy, Cuba	Neuropathie épidémique, Cuba
270	270
Lyme disease, 1991-1992, United States of America	Maladie de Lyme, 1991-1992, États-Unis d'Amérique
273	273
One hundred years of the International Classification of Diseases (ICD)	Centième anniversaire de la Classification internationale des Maladies (CIM)
275	275
Fourth International Conference on Travel Medicine — First announcement	Quatrième Conférence internationale sur la médecine des voyages — Première annonce
275	275
Diseases subject to the Regulations	Maladies soumises au Règlement
276	276

Drug alert: halofantrine

Change in recommendations for use

Halofantrine is a phenantrenemethanol antimalarial which is effective against the asexual erythrocytic stage of malaria parasites. It is indicated for the treatment of acute malaria caused by single or mixed infections of *Plasmodium falciparum* or *P. vivax*. It is administered in a total dosage of 24 mg/kg given as 8 mg/kg 3 times at 6-hourly intervals. The majority of patients who have been treated with halofantrine have been infected with *P. falciparum* in areas where chloroquine or multidrug resistant strains are common.

Recent research reports have alerted that the administration of halofantrine can result in prolongation of the Q-T intervals and ventricular dysrhythmias in susceptible individuals.^{1,2,3} There have also been some spontaneous reports of serious ventricular dysrhythmias, rarely associated with death. In total, 8 cardiac arrests have been reported to the pharmaceutical company, leading to 6 deaths, some of which may have been associated with ventricular dysrhythmias. These cases have occurred particularly under certain conditions which include the use of doses higher than recommended, recent or concomitant treatment with mefloquine, the presence of pre-existing prolongation of Q-T interval or in patients with thiamine deficiency.

An analysis of available ECG data in patients with *P. falciparum* malaria and in healthy volunteers indicates that:

- (i) halofantrine causes an increase in the Q-T interval at recommended doses;
- (ii) the absorption of halofantrine is increased approximately six-fold when taken with a fatty meal, with additional increases in the Q-T interval.

¹ *Lancet*, 1993, 341: 1054-1056.

² *Lancet*, 1993, 341: 1541

³ *Lancet*, 1993, 341: 1541-1542.

Pharmacovigilance: halofantrine

Modification des recommandations d'emploi

L'halofantrine est un antipaludique dérivé du phénanthrylcarbinol qui est efficace contre le stade asexué érythrocytaire des plasmodies. Il est indiqué dans le traitement des accès aigus de paludisme à *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, ou les deux à la fois. La dose totale est de 24 mg/kg administrée en 3 fois à raison de 8 mg/kg toutes les 6 heures. La majorité des patients traités par l'halofantrine avaient contracté une infection à *P. falciparum* dans des zones où les souches chloroquino- ou polychimiorésistantes sont courantes.

Selon de récents rapports de recherche, l'administration d'halofantrine peut provoquer un allongement de l'intervalle Q-T ainsi que des arythmies ventriculaires chez les sujets réceptifs.^{1,2,3} On a également signalé spontanément des arythmies ventriculaires graves, mais rarement fatales. Le laboratoire qui produit l'halofantrine a reçu en tout 8 rapports faisant état d'arrêts cardiaques, entraînant 6 décès, dont certains pourraient être liés à une arythmie ventriculaire. Il s'agit d'accidents survenus dans des conditions particulières: administration de doses supérieures aux doses recommandées, traitement récent ou simultané par la méfloquine, allongement préexistant de l'intervalle Q-T ou carence en thiamine.

L'analyse de l'ECG des malades atteints d'un paludisme à *falciparum* par comparaison avec celui de volontaires en bonne santé montre que:

- i) aux doses recommandées, l'halofantrine provoque un allongement de l'intervalle Q-T;
- ii) l'absorption de l'halofantrine est environ 6 fois plus importante lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses, d'où un allongement supplémentaire de l'intervalle Q-T.

¹ *Lancet*, 1993, 341: 1054-1056

² *Lancet*, 1993, 341: 1541

³ *Lancet*, 1993, 341: 1541-1542

The pharmaceutical company is consequently revising the data sheet for this product. In advance of this revision WHO has been advised by the pharmaceutical company that halofantrine:

- is contraindicated in patients with a family history of congenital Q-T prolongation;
- is not recommended for usage in combination with drugs or clinical conditions known to prolong the Q-T interval or in patients who may suffer from thiamine deficiency;
- should not be administered to patients with severe electrolyte imbalance;
- treatment should not exceed the recommended total dosage of 24 mg/kg given as 8 mg/kg 3 times at 6-hourly intervals;
- should be administered on an empty stomach (i.e. not given in association with food);
- should only be used as an emergency self-medication for presumptive therapy in those patients known to have normal Q-T intervals.

The pharmaceutical company recommends a second therapeutic course 1 week following the initial treatment of patients who have no previous exposure to malaria, such as travellers from non-endemic areas.

Epidemic neuropathy

Cuba. An unusual number of cases of optic neuropathy were detected in the second half of 1991 by the Cuban epidemiological surveillance system in the Province of Pinar del Río on the extreme western end of the island. The cases reported occurred mainly among middle-aged male tobacco growers who smoked heavily and drank moderately. The patients complained of weight loss, blurred vision, sensitivity to light, and gradual loss of visual acuity over a period of approximately 1 to 4 weeks. Upon examination they presented central or cecocentral scotoma, usually bilateral and symmetrical, with loss of red-green color vision, pallor of the temporal edge of the optic disk, and loss of axonal fibres in the papillo-macular tract. At that time a diagnosis of amblyopia due to tobacco and alcohol consumption was made, and the possibility was suggested of optic neuropathy of toxic-nutritional etiology.

By the end of July 1992, a total of 168 cases had been reported, with monthly figures ranging between 14 and 36 cases, all in the Province of Pinar del Río. In December of the same year the number of cases had increased to 472, and cases were being reported in 5 of Cuba's 14 provinces (Havana, Sancti Spiritus, Holguín, and Santiago de Cuba, in addition to Pinar del Río).

A change was also observed in the pattern of the disease. Cases were presenting with complaints of pain in the upper and lower limbs, dysaesthesia and paraesthesia, mainly in the legs (ankles), burning sensation on the sole of the foot, weakness in the legs, an increase in urinary frequency, urgency in urinating, and, in some cases urinary incontinence. These cases now predominated among middle-aged women and were clinically characterized by a loss in bilateral and symmetrical sensitivity to vibration and touch, and tingling, mainly distal, in the hands and feet. The cases also presented diminished or absent Achilles reflexes, very intense patellar reflexes, presence of crossed adductor response, and absence of Babinski's sign.

These findings were consistent with predominantly sensory neuropathy, including dorsolateral myelopathy (a form of neuromyelopathy). Purely ocular cases (a form of optic neuropathy) and mixed cases (a form of myelo-optic neuropathy) also continued to be observed. Other signs were neurosensory hearing loss, sensory ataxia, dysphonia, and dysphagia. Biopsies of the sural nerves showed, under both

La compagnie pharmaceutique a donc été amenée à revoir la notice du produit. En attendant la nouvelle notice, elle a communiqué à l'OMS les renseignements suivants concernant l'halofantrine:

- le médicament est contre-indiqué chez les malades ayant des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle Q-T;
- le médicament n'est pas recommandé en association avec des médicaments ou en présence d'un état clinique susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle Q-T, ni chez les malades qui pourraient présenter une carence en thiamine;
- le médicament ne doit pas être administré aux patients souffrant d'un déséquilibre électrolytique grave;
- la cure ne doit pas dépasser la dose totale recommandée de 24 mg/kg fractionnée en 3 doses de 8 mg/kg toutes les 6 heures;
- le produit doit être pris à jeun (c'est-à-dire qu'il ne doit pas être administré en même temps que des aliments);
- il ne doit être utilisé pour un autotraitement présumé d'urgence que par des malades dont l'intervalle Q-T est normal.

La compagnie pharmaceutique recommande une deuxième cure une semaine après la première chez les malades qui n'ont encore jamais été exposés au paludisme, par exemple les voyageurs en provenance de régions où la maladie n'est pas endémique.

Neuropathie épidémique

Cuba. Au cours du deuxième semestre de 1991, le système cubain de surveillance épidémiologique décelait, dans la province de Pinar del Río, à l'extrémité occidentale de l'île, un nombre inhabituellement élevé de cas de neuropathie optique. Il s'agissait principalement de planteurs de tabac, d'âge mûr, gros fumeurs et buveurs modérés. Les patients se plaignaient de perte de poids, vision trouble, photophobie et perte progressive de l'acuité visuelle en l'espace d'une à 4 semaines environ. L'examen révélait la présence d'un scotome central ou centro-caecal, en général bilatéral et symétrique, avec un déficit chromatique de type rouge-vert, une décoloration de la papille du côté temporal et une perte de fibres axonales papillo-maculaires. A l'époque on avait posé un diagnostic d'amblyopie attribuée à la consommation de tabac et d'alcool et on avait évoqué une neuropathie optique d'étiologie toxico-nutritionnelle.

Fin juillet 1992, on recensait un total de 168 cas avec des chiffres mensuels allant de 14 à 36 cas, tous situés dans la province de Pinar del Río. En décembre de la même année, le nombre de cas était passé à 472 et on en signalait d'autres dans 5 des 14 provinces de l'île (La Havane, Sancti Spiritus, Holguín et Santiago de Cuba, en plus de Pinar del Río).

On pouvait également observer une modification du tableau clinique de la maladie. C'est ainsi que les malades se plaignaient désormais de douleurs dans les membres supérieurs et inférieurs, de dysesthésies et de paresthésies siégeant principalement dans les membres inférieurs (chevilles), de sensations de brûlure sur la plante des pieds, de faiblesses dans les jambes, d'augmentation de la fréquence mictionnelle avec un besoin impérieux d'uriner et, parfois, d'incontinence urinaire. Il s'agissait principalement de femmes d'âge mûr et le tableau clinique se caractérisait par une perte bilatérale et symétrique de la sensibilité aux vibrations et au toucher, et un fourmillement, principalement distal, au niveau des mains et des pieds. On constatait également une diminution ou une abolition du réflexe achilléen, un réflexe rotulien très marqué, la présence d'un réflexe controlatéral des adducteurs, et l'absence de signe de Babinski.

Ces observations faisaient évoquer une neuropathie principalement sensitive, et notamment une myélopathie dorsolatérale (une forme de neuromyélopathie), mais on continuait néanmoins d'observer des cas purement ophtalmologiques (une forme de neuropathie optique) et des cas mixtes (une forme de neuropathie myélo-optique). On observait aussi des surdités de perception, des ataxies sensitives, des dysphonies et des dysphagies. Les biopsies au niveau

light and electron microscopes, lesions compatible with distal axonopathy. The etiology of these lesions could have been nutritional, toxic, or metabolic.

In the early months of 1993, an exponential increase took place in the number of cases occurring in all the provinces in the country, making immediate attention to the problem imperative. As of 18 June 1993, the total number of cases reported was 45 584 with a prevalence rate of 418.7 per 100 000. Although those affected have ranged in age from 4 to 75, most of the cases (86.6%) have occurred in the 25-64-year age group. Cases among children under 15 years and adults over 65 have been exceptional. Likewise, cases among pregnant women have been unusual.

The disease is more prevalent among females than males, showing a specific rate of 494 per 100 000 for women and 344 for men. The initial optic form was more prevalent among men (231.9 as compared with 202.2 for women), whereas the neuromyelopathy has affected predominantly women (136.7 as against 55.5). *Table 1* provides specific information by age group, as of 18 June 1993.

du nerf saphène externe, examinées au microscope optique et au microscope électronique, montraient des lésions évocatrices d'une axonopathie distale. Ces lésions pourraient être d'origine nutritionnelle, toxique ou métabolique.

Dans les premiers mois de 1993, l'accroissement exponentiel de la morbidité, avec des cas dans toutes les provinces du pays, a demandé une action immédiate. Au 18 juin 1993, le nombre total de cas signalés atteignait 45 584, soit une prévalence de 418,7 pour 100 000. Si l'âge des malades allait de 4 à 75 ans, la plupart d'entre eux (86,6%) appartenaient au groupe d'âge 25-64 ans. Les cas étaient exceptionnels chez les enfants de moins de 15 ans et les adultes de plus de 65 ans. De même, les femmes enceintes n'ont été que rarement touchées.

La prévalence de la maladie est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, le taux étant de 494 pour 100 000 chez les femmes et de 344 pour 100 000 chez les hommes. La forme optique initiale est plus fréquente chez les hommes (231,9 contre 202,2 chez les femmes) alors que la neuromyéopathie domine chez les femmes (136,7 contre 55,5). Le *Tableau 1* précise la situation par groupe d'âge au 18 juin 1993.

Table 1 Cumulative prevalence^a of epidemic neuropathy, Cuba, 18 June 1993

Age (years - années)	Optical - Optique	Peripheric - Périphérique	Total
<15	2.5	1.5	4.1
15-19	60.6	54.1	114.7
20-24	101.5	107.5	209.0
25-44	359.9	298.3	658.2
45-64	516.5	321.9	838.4
≥ 65	162.1	128.4	290.6
Total	238.4	180.3	418.7

Tableau 1 Prévalence cumulée^a de la neuropathie épidémique, Cuba, 18 juin 1993

^a Rate per 100 000 population. - Taux pour 100 000 habitants

In terms of geographical distribution, the epidemic shows a pattern of decreasing numbers of cases from west to east (*Map 1*). The most recent information shows figures of 1 310 cases per 100 000 for Pinar del Río and, at the other extreme, rates of 59 per 100 000 for Guantánamo and Isla de la Juventud. The peak incidences for the optic form of the disease occurred between epidemiological weeks 14 and 18 in 1993, with an apparent movement from west to east. The optic form appears to be abating, while the neuromyelopathic forms, which were increasing rapidly, currently appear to be reaching an epidemiological plateau (*Fig. 1*).

The evaluation, diagnosis, and treatment of the patients have required massive mobilization of Cuban resources. All patients have received parenteral treatment with vitamin B complex, alone or in combination with other therapeutic forms. Most of the patients have shown a significant improvement in neurological status, and those with ocular manifestations have also improved, except for those who have suffered damage to the optic nerve. However, a few patients have had relapses, either in the same form or with other manifestations. There have been no fatal cases, and generally only a small proportion have been left with severe sequelae.

Vitamin supplementation was initiated in early May 1993 among the entire Cuban population (11 million) and is continuing.

The etiology of the neuropathy epidemic appears to be related to various factors, including nutritional deficiencies and a probable neurotoxic factor. However, no cases of protein-caloric malnutrition were detected among the patients. Preliminary results have shown low levels of neurotoxic agents such as pesticides, heavy metals, and methanol. Consideration is being given to chronic cyanide poisoning resulting from the consumption of foods such as manioc, beans, and cabbage. An enterovirus (Coxsackie) was isolated in some of the patients, but complete identification is

En ce qui concerne la distribution géographique, on note une diminution du nombre de cas d'ouest en est (*Carte 1*). Les données les plus récentes font état de 1 310 cas pour 100 000 dans la province de Pinar del Río et, à l'autre extrémité, de 59 cas pour 100 000 pour Guantánamo et Isla de la Juventud. L'incidence maximale de la forme optique s'est produite entre la quatorzième et la dix-huitième semaine épidémiologique de 1993, avec un déplacement apparent d'ouest en est. La forme optique paraît sur le déclin alors que les formes neuromyéopathiques, qui étaient en accroissement rapide, semblent passer par un palier épidémiologique (*Fig. 1*).

Le diagnostic de la maladie ainsi que le bilan et le traitement des malades ont nécessité une mobilisation massive des ressources du pays. Tous les malades ont été traités par voie parentérale au moyen du complexe vitaminique B, seul ou en association avec d'autres thérapies. Dans la plupart des cas, l'état neurologique des malades s'est sensiblement amélioré, y compris chez ceux qui présentaient des manifestations ophtalmologiques, sauf lorsqu'il y avait lésion du nerf optique. Cependant, il y a eu quelques rechutes, soit de la même forme pathologique soit avec d'autres manifestations. Aucun décès n'a été enregistré et, en général, seul un petit nombre de malades a présenté des séquelles graves.

Toute la population cubaine (11 millions d'habitants) a bénéficié dès le début mai 1993 d'une supplémentation vitaminique, qui se poursuit actuellement.

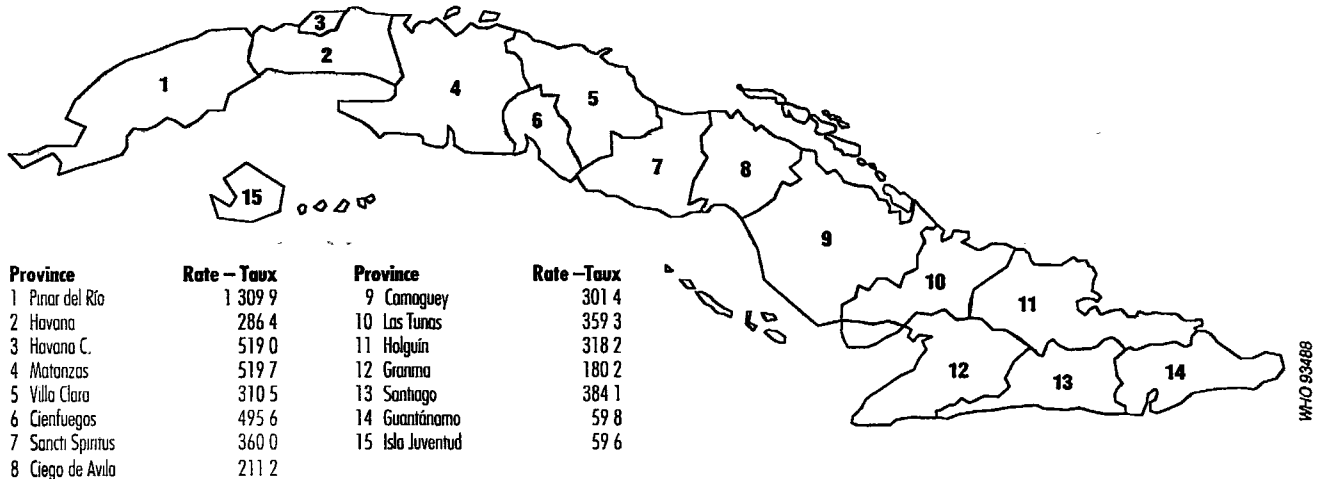
Il semble que l'étiologie de cette neuropathie épidémique puisse être attribuée à divers facteurs, en particulier à des carences nutritionnelles et probablement à un facteur neurotoxique. Cependant, on n'a pas décelé de malnutrition protéino-calorique chez les malades. Les premiers résultats révèlent la présence de petites quantités d'agents neurotoxiques tels que pesticides, métaux lourds et méthanol. On a envisagé la possibilité d'une intoxication chronique par le cyanure, qui résulterait de la consommation d'aliments tels que le manioc, les haricots et les choux. On a isolé un entérovirus (Coxsackie) chez quelques-uns des malades, mais son identification com-

pending and the role that this agent may be playing is not yet clear. The evidence of contacts among the cases is low and there are few signs indicating contagion, although the pattern of spread of the disease may be consistent with an infectious process. Accordingly, intensive research is being carried out in several institutions in Cuba and abroad in order to determine the etiology of the disease as soon as possible.

plète n'est pas achevée et on ignore quel est son rôle exact. Il n'existe guère d'éléments qui témoignent de contacts entre les malades ni de signes d'une contagion, encore que le mode de propagation de la maladie s'apparente à un processus infectieux. Aussi un intense effort de recherche a-t-il été consenti dans plusieurs établissements de Cuba et de l'étranger pour déterminer le plus rapidement possible l'étiologie de la maladie.

Map 1 Cumulative prevalence^a of epidemic neuropathy, by province, Cuba, 1993

Carte 1 Prévalence cumulée^a de la neuropathie épidémique, par province, Cuba, 1993



WHO 93.488

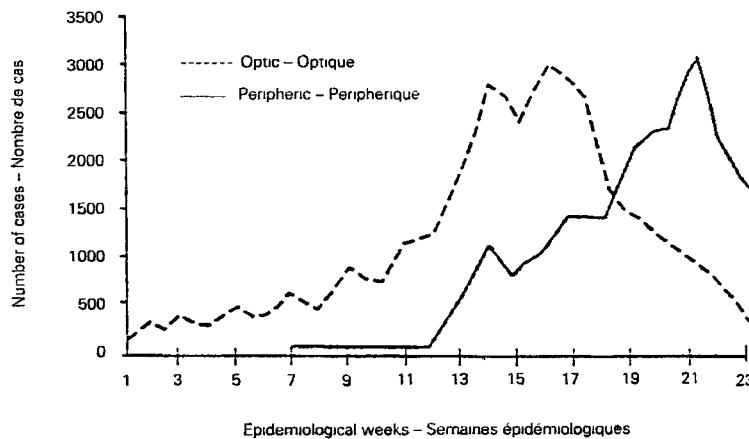
^a Rate per 100 000 population - Taux pour 100 000 habitants

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

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

Fig. 1 Weekly incidence of epidemic neuropathy, Cuba, 1993

Fig 1 Incidence hebdomadaire de la neuropathie épidémique, Cuba, 1993



Comments

Epidemic outbreaks of tropical neuromyelopathies (TNM) have been described in the Caribbean for more than 100 years. However, an epidemic of this magnitude had not heretofore been reported in Cuba. TNMs are a group of neurological conditions of multifactorial etiology that occur with high incidence and high prevalence in the equatorial regions. Their neurological manifestations include peripheral sensory and motor neuropathies, combined with dorso-lateral myelopathy, tropical ataxic neuropathy (TAN), tropical spastic paraparesis (TSP), optic neuropathy, and neurosensory hearing loss. This wide spectrum of neurological manifestations was frequently observed in association with

Observations

Voilà plus d'un siècle que l'on décrit des flambées épidémiologiques de neuromyéopathie tropicale (NMT) dans les Caraïbes. Toutefois, c'est la première fois que l'on signale à Cuba une épidémie de cette ampleur. Les NMT constituent un groupe d'affections neurologiques d'étiologie multifactorielle dont l'incidence et la prévalence sont élevées dans les régions équatoriales. Du point de vue neurologique, leurs manifestations sont les suivantes: neuropathie sensitive et motrice périphérique, associée à une myélopathie dorsolatérale, neuropathie ataxique tropicale, paraparésie spastique tropicale, neuropathie optique, et surdité de perception. Ces manifestations neurologiques très variées accompagnent fréquemment les carences nutritionnelles graves, comme on a pu l'observer chez les prisonniers

severe nutritional deficiencies among prisoners of war in the Far East during World War II. Tropical sprue may have contributed to the development of these syndromes, since no similar events occurred among prisoners of war in temperate or cold regions where nutritional and caloric deficiencies were probably more severe than in tropical internment camps. In addition to the combination of malnutrition and tropical sprue, certain neurotoxins have been implicated, including tobacco, ethyl and methyl alcohol, arsenic and heavy metals, pesticides, industrial products, and drugs. Chronic cyanide poisoning caused by consumption of manioc and other cyanogenic foods has been identified as the cause of large-scale epidemics of TNM, especially in Africa. In regard to infectious agents, the HTLV-1 retrovirus has been associated with TSP, polymyositis, and neuritis.

The clinical characteristics of the neuropathy epidemic in Cuba largely resemble the characteristics of subacute myelo-optic neuropathy (SMON), except for the absence of abdominal symptoms that commonly precede the neurological manifestations. Between 1955 and 1970, approximately 10 000 cases occurred in Japan, with the highest incidence in August and September between 1965 and 1970. Circumstantial evidence implicated clioquinol as an etiological agent; however, this drug was used widely in Japan and in other countries for more than 20 years before the appearance of SMON. Furthermore, the epidemic disappeared several months before clioquinol was banned, and approximately one-third of the patients had not taken it before the onset of the disease. An infectious agent was considered as the probable cause, although this was never demonstrated, despite the isolation toward the end of the epidemic of a viral DNA in the stools and cerebrospinal fluid of patients with SMON. The role of this agent has yet to be clarified.

Although malnutrition is not observed in the Cuban population, the intake of proteins has diminished as a result of economic difficulties, food availability has been restricted, substitutes have been introduced, and there has been an increase in the production and consumption of vegetable products and tubers, mainly manioc; in addition, food storage and refrigeration problems exist owing to the frequent and prolonged electric power outages that have occurred in recent years. It is also possible that the caloric and energy expenditure of the people has increased as a result of the widespread use of bicycles as a means of transportation for the adult population of Cuba. These factors, in addition to the good response to the treatment, suggest that a nutritional deficiency may be an important component in the etiology of the disease, probably in combination with one or more naturally occurring neurotoxins.

The Pan American Health Organization is coordinating international assistance efforts and providing the scientific collaboration needed to study the etiology and pathogenesis of the neuropathy epidemic in Cuba.

(Based on: *Epidemiology Bulletin*, Vol. 14, No. 2, July 1993; Pan American Health Organization.)

Lyme disease

1991-1992

United States of America. Surveillance for Lyme disease was initiated by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in 1982, and in 1990, the Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) approved a resolution making Lyme disease nationally reportable. During 1982-1991, states reported 40 195 cases of Lyme disease. In 1992, Lyme disease accounted for more than 90% of all reported vector-borne illnesses in the United States. This report summarizes surveillance in the United States during 1991-1992.

de guerre en Extrême-Orient au cours de la Deuxième Guerre mondiale. En outre, il est possible que la sprue tropicale ait contribué à l'apparition de ces syndromes, du fait que l'on a pas observé de manifestations de ce genre chez les prisonniers de guerre des régions tempérées ou froides qui souffraient de carences nutritionnelles et caloriques encore plus graves que ceux qui étaient internés dans les régions tropicales. Outre l'association de la malnutrition et de la sprue tropicale, on a mis en cause certaines neurotoxines, notamment le tabac, les alcools éthylique et méthylique, l'arsenic, les métaux lourds, les pesticides, certains produits industriels, et des médicaments. L'origine des épidémies de neuromyélopathie tropicale qui se sont produites, notamment en Afrique, a été attribuée à une intoxication chronique par le cyanure consécutive à la consommation de manioc et d'autres aliments qui en contiennent. Pour ce qui est des agents infectieux, on a mis en cause le HTLV-1, un rétrovirus, dans des cas de parésies spastiques tropicales, de polymyosites et de névrites.

Le tableau clinique de la neuropathie épidémique de Cuba ressemble largement à celui de la neuromyéélite optique subaiguë (NMOS), excepté l'absence des symptômes abdominaux qui précèdent habituellement les manifestations neurologiques. Entre 1955 et 1970, on en a enregistré environ 10 000 cas au Japon, l'incidence maximale ayant eu lieu entre 1965 et 1970, en août et septembre. On a mis indirectement en cause le clioquinol dans l'étiologie de cette affection; toutefois, ce médicament avait été utilisé très largement au Japon et dans d'autres pays pendant plus de 20 ans avant que la NMOS ne fasse son apparition. En outre, l'épidémie a disparu plusieurs mois avant l'interdiction du clioquinol et un tiers environ des patients n'en avaient pas pris avant l'apparition de la maladie. On pense qu'un agent infectieux était probablement à l'origine de cette affection, mais cela n'a jamais été démontré, bien que, vers la fin de l'épidémie, on ait décelé, dans les selles et le liquide céphalorachidien de malades, la présence d'ADN viral. On n'a pas encore éclairci le rôle exact de cet agent pathogène.

On n'observe pas de malnutrition dans la population cubaine; cependant, par suite des difficultés économiques, l'apport de protéines a diminué, la nourriture se fait plus rare, divers succédanés ont fait leur apparition et il y a eu augmentation de la production et de la consommation de légumes et de tubercules, principalement de manioc; en outre, les coupures d'énergie électrique fréquentes et prolongées qui se produisent depuis quelques années rendent difficiles la conservation et la réfrigération des denrées alimentaires. Il est également possible que la dépense calorique et énergétique de la population ait augmenté par suite de l'usage très répandu de la bicyclette comme moyen de transport dans la population adulte de Cuba. Si l'on prend en compte ces facteurs ainsi que le bon résultat du traitement, on peut penser que la maladie s'explique en grande partie par une carence nutritionnelle, probablement associée à la présence d'une ou plusieurs neurotoxines naturelles.

L'Organisation panaméricaine de la Santé assure la coordination de l'aide internationale et fournit la collaboration scientifique nécessaire à l'étude de l'étiologie et de la pathogenèse de cette neuropathie épidémique.

(D'après: *Epidemiology Bulletin*, Vol. 14, N° 2, juillet 1993; Organisation panaméricaine de la Santé.)

Maladie de Lyme

1991-1992

Etats-Unis d'Amérique. Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont institué la surveillance de la maladie de Lyme en 1982 et, en 1990, le *Council of State and Territorial Epidemiologists* (CSTE) a approuvé une résolution faisant de cette affection une maladie à déclaration obligatoire à l'échelle nationale. De 1982 à 1991, les États ont notifié 40 195 cas de maladie de Lyme. En 1992, cette maladie a représenté plus de 90% de tous les cas notifiés de maladies à transmission vectorielle aux États-Unis d'Amérique. Les résultats de la surveillance de la maladie de Lyme aux États-Unis d'Amérique en 1991 et 1992 sont résumés ci-après.

Forty-nine states and the District of Columbia require reporting of Lyme disease. The surveillance case definition requires the presence of an erythema migrans rash or at least 1 objective sign of musculoskeletal, neurological, or cardiovascular disease, and laboratory confirmation of infection.

During 1991, 47 states reported 9 465 cases of Lyme disease to CDC; during 1992, 45 states reported a provisional total of 9 677 cases. Most cases were reported from the north-eastern, mid-Atlantic, north-central, and Pacific coastal regions (Map 1). Established enzootic cycles of *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease, have been identified in 19 states; these states accounted for 94% of cases reported during 1991-1992.

Among 7 507 cases analysed for which patient age was given, the largest numbers were reported for persons aged 0-9 years (1 087 [14.5%]), 30-39 years (1 272 [16.9%]), and 40-49 years (1 271 [16.9%]). Of 7 642 cases, 3 770 (49.3%) occurred among males.

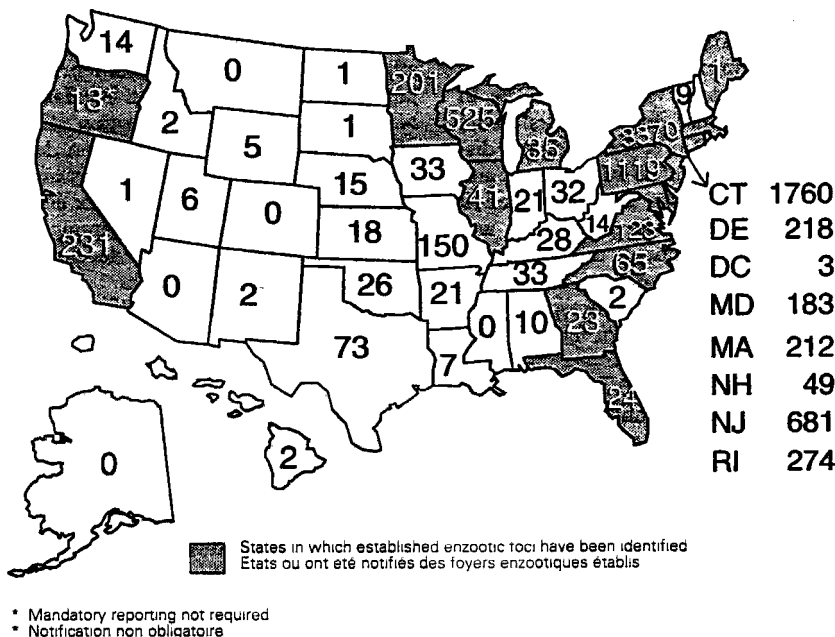
La maladie de Lyme est soumise à déclaration obligatoire dans 49 États et le district de Columbia. La définition du cas adoptée aux fins de la surveillance exige la présence d'un érythème chronique migrateur ou d'au moins un signe objectif d'une maladie musculo-squelettique, neurologique ou cardio-vasculaire, et la confirmation de l'infection au laboratoire.

En 1991, 47 États ont notifié 9 465 cas de maladie de Lyme aux CDC; en 1992, 45 États ont notifié un total provisoire de 9 677 cas. La plupart ont été observés dans les régions du nord-est, du littoral atlantique, du centre-nord et de la côte du Pacifique (Carte 1). Des cycles enzootiques de *Borrelia burgdorferi*, agent responsable de la maladie de Lyme, ont été observés dans 19 États; ces derniers ont signalé 94% du total des cas notifiés en 1991-1992.

Sur 7 507 cas pour lesquels l'âge a été indiqué, les plus nombreux ont été observés dans les groupes 0-9 ans (1 087 [14,5%]), 30-39 ans (1 272 [16,9%]) et 40-49 ans (1 271 [16,9%]). Sur un total de 7 642 cas, 3 770 (49,3%) se sont produits chez des sujets de sexe masculin.

Map 1 Reported cases of Lyme disease, United States of America, 1992

Carte 1 Cas de maladie de Lyme déclarés, États-Unis d'Amérique, 1992



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

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

MMWR Editorial Note: The distribution of Lyme disease in the United States is highly correlated with the distribution of the principal tick vectors *Ixodes dammini* (reported to be the same species as *I. scapularis*, the black-legged tick) in the north-eastern and north-central regions and *I. pacificus* (i.e., the western black-legged tick) in the Pacific coastal states. The occurrence of sporadic cases in states without established enzootic transmission of *B. burgdorferi* may be due to infectious exposures in limited, unrecognized foci, exposures during visits to areas with endemic Lyme disease outside the state of residence, misclassification, or misdiagnosis. Enzootic foci are highly localized and are dependent on environmental factors favourable to vector ticks and their maintenance hosts (especially deer) and to rodent reservoirs of *B. burgdorferi*. Therefore, subtle ecological differences may account for substantial differences in incidence between states, counties within states, and adjacent townships.

Lyme disease is considered an emerging infectious disease because of the impact of changing environmental and socioeconomic factors, such as the transformation of farmland into suburban woodlots that are favourable for deer and deer ticks. Demographic profiles of persons with Lyme dis-

Note de la Rédaction du MMWR: Il existe une forte corrélation entre la distribution de la maladie de Lyme aux États-Unis d'Amérique et celle des tiques qui en sont les principaux vecteurs, soit *Ixodes dammini* (qui appartient à la même espèce que *I. scapularis*, ou tique à pattes noires) dans les régions du nord-est et du centre-nord et *I. pacificus* (tique occidentale à pattes noires) dans les États de la côte du Pacifique. Les cas sporadiques observés dans des États où la transmission enzootique de *B. burgdorferi* n'a pas été établie peuvent être le résultat d'expositions dans des foyers limités non identifiés, d'expositions à l'occasion de séjours dans des zones d'endémicité de la maladie de Lyme, d'erreurs de classification, ou d'erreurs de diagnostic. Les foyers enzootiques, extrêmement localisés, sont fonction de facteurs écologiques favorables aux tiques vectrices et à leurs hôtes (essentiellement des daims) ainsi qu'aux populations de rongeurs qui constituent des réservoirs de *B. burgdorferi*. Ainsi, de subtiles différences écologiques peuvent expliquer les variations importantes du taux d'incidence observées entre les États, les comtés d'un même État ou les municipalités voisines.

La maladie de Lyme est considérée comme une maladie infectieuse dont l'importance s'accroît, et qui résulte de changements écologiques et socio-économiques tels que la transformation, à la périphérie des villes, de terres agricoles en régions boisées favorables aux daims et aux tiques des daims. D'après le profil démographique

ease reflect mostly suburban and rural risk. Evidence suggests both continuing geographical spread and increasing incidence over time in established endemic foci.

The diagnosis of Lyme disease is based principally on clinical findings, and results of serological testing are supportive. Serological tests are not standardized, and problems in the reliability and accuracy of serological test results have limited their usefulness for surveillance purposes.

(Based on: Morbidity and Mortality Weekly Report, 42, No. 18, 1993; US Centers for Disease Control and Prevention.)

One hundred years of the International Classification of Diseases (ICD)

The first edition of the International List of Causes of Death, as it was then called, was presented by Dr Jacques Bertillon at a meeting of the International Statistical Institute (ISI) in Chicago in 1893 and adopted by it. The classification has since been revised periodically and the ISI coordinated this process until the fifth revision in 1938. WHO took over responsibility for the classification at the sixth revision in 1948. This standard statistical tool enabling comparisons of mortality and morbidity data between countries at the same point in time and within and between countries over time is now in its Tenth Revision, adopted by the World Health Assembly in 1990 under the title *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)* as the core of a family of health-related classifications.

The occasion of the centenary of the classification was commemorated at a meeting of the subcommittee on statistical activities of the United Nations Administrative Committee on Coordination held in Geneva from 6 to 8 September 1993. Participants heard of the early work by the ISI and of the health-classification-related activities of WHO. The early pioneers of disease classification were remembered in a presentation by the Swiss Federal Statistics Office and the influence of the ICD beyond the health field was stressed by the United Nations Statistical Office.

Fourth International Conference on Travel Medicine

First announcement

The Fourth International Conference on Travel Medicine will be held on 23-27 April 1995, in Acapulco, Mexico. The conference will be cosponsored by the World Health Organization, the Pan American Health Organization, the World Tourism Organization, the Infectious Diseases Society of Mexico, and the United States Centers for Disease Control and Prevention.

The programme will focus on: health risks for travellers; health aspects for temporary residents; acquired immunodeficiency syndrome; malaria; vaccine-preventable diseases; travellers' diarrhoea; respiratory diseases and other infections; individual preventive measures; vaccines, immunoglobulins, chemoprophylaxis; non-infectious diseases; jet lag and motion sickness; psychological aspects of travel; injuries; health promotion for travellers; environmental health aspects; illness and medical care abroad; self-diagnosis and self-treatment; medical evacuation; and travellers' clinics.

• Inquiries should be addressed to the Fourth International Conference on Travel Medicine (ICTM4), 8000 Westpark Dr., Suite 130, McLean, VA 22102, USA.

des personnes atteintes de la maladie de Lyme, le risque est surtout grand dans les zones suburbaines et rurales. Les données recueillies témoignent d'une extension géographique et d'une augmentation de l'incidence dans le temps à l'intérieur des foyers d'endémicité.

Le diagnostic de la maladie de Lyme repose essentiellement sur l'observation clinique, appuyée par les résultats d'épreuves sérologiques. Les épreuves sérologiques ne sont pas standardisées et des problèmes de fiabilité et de précision en ont limité l'utilité aux fins de surveillance.

(D'après: Morbidity and Mortality Weekly Report, 42, N° 18, 1993; US Centers for Disease Control and Prevention.)

Centième anniversaire de la Classification internationale des Maladies (CIM)

La première édition de la Nomenclature internationale des Causes de Décès, comme elle s'appelait alors, a été présentée par le Dr Jacques Bertillon à une réunion de l'Institut international de Statistique (ISI) à Chicago, en 1893, et adoptée par cet institut. La classification a, depuis, été révisée périodiquement. L'ISI a assuré la coordination de ces travaux jusqu'à la cinquième révision, en 1938. La responsabilité de la classification a été confiée à l'OMS lors de la sixième révision, en 1948. Cet outil statistique, qui permet de comparer les données de mortalité et de morbidité entre pays, à un même point dans le temps, ainsi que d'en analyser les tendances à l'intérieur d'un même pays et entre différents pays, en est maintenant à sa dixième révision. Celle-ci a été adoptée par l'Assemblée mondiale de la Santé en 1990 sous le titre *Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10)*, comme étant le noyau d'une famille de classifications sanitaires connexes.

Le centième anniversaire de la classification a été commémoré lors d'une réunion du sous-comité des activités statistiques du Comité administratif de Coordination de l'Organisation des Nations Unies (ONU), qui s'est tenue à Genève du 6 au 8 septembre 1993. A cette occasion, les premiers travaux de l'ISI et les activités de l'OMS liées à la classification des maladies ont été rappelés aux participants. L'Office fédéral suisse de la Statistique a évoqué les pionniers de la classification des maladies et le Bureau de Statistique de l'ONU a souligné l'influence de la CIM qui s'étend au-delà du domaine de la santé.

Quatrième Conférence internationale sur la médecine des voyages

Première annonce

La Quatrième Conférence internationale sur la médecine des voyages se tiendra du 23 au 27 avril 1995 à Acapulco, Mexique. La conférence sera coparrainée par l'Organisation mondiale de la Santé, l'Organisation panaméricaine de la Santé, l'Organisation mondiale du Tourisme, la Société mexicaine contre les Maladies infectieuses et les *Centers for Disease Control and Prevention* des Etats-Unis d'Amérique.

Le programme couvrira les sujets suivants: risques pour la santé des voyageurs; aspects sanitaires intéressant les résidents temporaires; syndrome d'immunodéficience acquise; paludisme; maladies évitables par la vaccination; diarrhée des voyageurs; maladies respiratoires et autres infections; mesures préventives individuelles; vaccins; immunoglobulines; chimioprophylaxie; maladies non infectieuses; troubles dus au décalage horaire et mal des transports; aspects psychologiques des voyages; traumatismes; promotion de la santé pour les voyageurs; aspects relatifs à l'hygiène de l'environnement; maladies et soins médicaux à l'étranger; autodiagnostic et autotraitement; évacuation médicale et, enfin, dispensaires pour voyageurs.

• Toute demande d'information doit être adressée à la Quatrième Conférence internationale sur la médecine des voyages (ICTM4), 8000 Westpark Dr., Suite 130, McLean, VA 22102, Etats-Unis d'Amérique.

Renewal of paid subscriptions

To ensure that you continue to receive the *Weekly Epidemiological Record* without interruption, do not forget to renew your subscription for 1994. This can be done through your sales agent. For countries without appointed sales agents, please write to: World Health Organization, Distribution and Sales, 1211 Geneva 27, Switzerland. Be sure to include your subscriber identification number from the mailing label.

Because of higher postal charges the annual subscription rate will be increased to S.Fr. 190 as from 1 January 1994.

Renouvellement des abonnements payants

Pour continuer de recevoir sans interruption le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, n'oubliez pas de renouveler votre abonnement pour 1994. Ceci peut être fait par votre dépositaire. Pour les pays où un dépositaire n'a pas été désigné, veuillez écrire à l'Organisation mondiale de la Santé, Service de Distribution et de Vente, 1211 Genève 27, Suisse. N'oubliez pas de préciser le numéro d'abonnement figurant sur l'étiquette d'expédition.

En raison d'une augmentation des tarifs postaux, le coût de l'abonnement annuel sera porté à Fr.s. 190 à partir du 1^{er} janvier 1994.

Articles appearing in the *Weekly Epidemiological Record* may be reproduced without prior authorization, provided due credit is given to the source.

Les articles paraissant dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* peuvent être reproduits sans autorisation préalable, sous réserve d'indication de la source.

DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

MALADIES SOUMISES AU RÉGLEMENT

Notifications received from 3 to 9 September 1993

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

Cholera • Choléra

America • Amérique

	C	D
Belize	20.VI-7.VIII	0
.....	5	0
Bolivia - Bolivie	20.VI-10.VII	682 19
.....	682	19
Brazil - Brésil	6-14.VIII	0
.....	721	0
Colombia - Colombie	23.V-19.VI	39 0
.....	39	0
Ecuador - Equateur	23.V-26.VI	5
.....	620	5
El Salvador	30.VIII-4.IX	0
.....	39	0
Guatemala	4.VII-7.VIII	56
.....	6 588	56

Notifications reçues du 3 au 9 septembre 1993

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

	C	D
Honduras	13.VI-14.VIII	388 4
.....	388	4
Mexico - Mexique	4-31.VII	1 818 23
.....	1 818	23
Nicaragua	4-31.VII	704 44
.....	704	44
Peru - Pérou	27.VI-14.VIII	6 296 58
.....	6 296	58
Asia • Asie		
Hong Kong	31.VIII	0
.....	1:	0
.....	2:	0

Plague • Peste

America • Amérique

	C	D
United States of America		17.VIII
Etats-Unis d'Amérique		17.VIII
Colorado State		
La Plata County	1 ¹	0

¹ This case of plague is of no significance to international travel. - Ce cas de peste n'a pas de conséquence sur les voyages internationaux.

Newly infected areas as at 9 September 1993

For criteria used in compiling this list, see No. 10, 1993, p. 72.

Cholera • Choléra

America • Amérique
Brazil - Brésil
Distrito Federal State
Espírito Santo State
São Paulo State

Zones nouvellement infectées au 9 septembre 1993

Les critères appliqués pour la compilation de cette liste sont publiés dans le N° 10, 1993, p. 72

Honduras
Camayagua Department
Omoa Department
Nicaragua
Jinotega Department
Madriz Department

Telex: 415416 Fax: 788 00 11
(Attention EPIDNATIONS for notifications of diseases subject to the regulations)

Automatic telex reply service:
Telex 415768 Geneva followed by ZCZC ENGL for reply in English

Price of the *Weekly Epidemiological Record*
Annual subscription Sw. fr. 170.-

Telex: 415416 Fax: 788 00 11
(À l'attention d'EPIDNATIONS concernant les notifications des maladies soumises au règlement)

Service automatique de réponse par télex:
Telex 415768 Genève suivi de ZCZC FRAN pour une réponse en français

Prix du *Relevé épidémiologique hebdomadaire*
Abonnement annuel Fr. s. 170.-