



## Contents

- 461 Turkmenistan certified malaria-free
- 463 WHO Quantitative Immunization and Vaccine-Related Research meeting, October 2010 – summary
- 465 Yellow fever surveillance and outbreak response: revision of case definitions, October 2010

## Sommaire

- 461 Le Turkménistan certifié exempt de paludisme
- 463 Réunion du Comité consultatif OMS sur la vaccination quantitative et la recherche liée aux vaccins, octobre 2010 – résumé d'orientation
- 465 Surveillance de la fièvre jaune et riposte aux flambées: révision des définitions de cas, octobre 2010

## Turkmenistan certified malaria-free

On 19 October 2010, Turkmenistan was added to *The official register of areas where malaria elimination has been achieved* (Table 1). Turkmenistan is the third country to be added to the list since WHO re-initiated certification procedures in 2004 after they were abandoned in the 1980s; the other two countries that were added recently are Morocco and the United Arab Emirates.<sup>1,2</sup>

Turkmenistan, with a population of >5 million people in 2008, used to be endemic for *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* and *P. malariae*. Malaria transmission was seasonal, starting during May–June and lasting through October. *Anopheles pulcherrimus* and *An. superpictus* were the principal vectors.

Turkmenistan has a long history of malaria control efforts, dating back to the 1920s. By 1952, malaria in Turkmenistan had been eliminated as a major public health problem, and *P. falciparum* disappeared completely by the late 1950s. Since 1960, *P. vivax* has been the only malaria parasite known to be transmitted in the country.

During 1960–1980, sporadic cases of local transmission of *P. vivax* were reported in Turkmenistan, and during the 1980s there was an increase in imported malaria originating in Afghanistan. After independence in the 1990s, the situation deteriorated owing to neglect of control efforts and increased movement of populations. During 1990–1997, 79 cases of *P. vivax* were registered, 49 of them imported. Sporadic indigenous cases were registered every year. In 1998, 108 cases of malaria were detected in the Kushka (now Serhetabad) *etrap* (district) of the Mary *velayat* (province). To contain this outbreak, the most severe since 1960, the sanitary epidemiological service carried out emer-

## Le Turkménistan certifié exempt de paludisme

Le 19 octobre 2010, on a ajouté le Turkménistan au *Registre officiel des zones où l'élimination du paludisme a été réalisée* (Tableau 1). Le Turkménistan est le troisième pays à avoir été ajouté à ce registre depuis la reprise des procédures de certification en 2004 par l'OMS, qui les avait abandonnées dans les années 1980 les deux autres pays qui ont été récemment ajoutés au registre sont le Maroc et les Émirats arabes unis.<sup>1,2</sup>

Avec une population >5 millions d'habitants en 2008, le Turkménistan était une zone d'endémie du paludisme à *Plasmodium Falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*. La transmission du paludisme y était saisonnière, débutant en mai-juin et se prolongeant jusqu'à la fin octobre. Les principaux vecteurs étaient *Anopheles pulcherrimus* et *An. superpictus*.

Au Turkménistan, les efforts de lutte contre le paludisme remontent à très longtemps, c'est-à-dire aux années 1920. En 1952, le paludisme ne constituait plus un problème de santé publique majeur dans ce pays et le paludisme à *P. falciparum* a ensuite complètement disparu à la fin des années 1950. Depuis 1960, la seule plasmodie connue pour être encore transmise dans ce pays est *P. vivax*.

Au cours des années 1960 à 1980, des cas sporadiques de transmission locale de *P. vivax* ont été rapportés au Turkménistan, et au cours des années 1980, il y a eu une augmentation du paludisme importé d'Afghanistan. Après l'indépendance dans les années 1990, la situation s'est détériorée en raison de l'abandon des efforts de lutte et de mouvements accrus des populations. Entre 1990 et 1997, 79 cas de paludisme à *P. vivax* ont été enregistrés, dont 49 étaient importés. Des cas autochtones sporadiques ont été enregistrés chaque année. En 1998, 108 cas de paludisme ont été dépistés dans le district (*etrap*) de Kushka (désormais Serhetabad) de la province (*velayat*) de Mary. Pour endiguer cette flambée, la plus grave depuis 1960, le Service d'épidémiologie sani-

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

11.2010  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See No. 4, 2007, pp. 30–32.

<sup>2</sup> See No. 24, 2010, pp. 235–236.

<sup>1</sup> Voir N° 4, 2007, pp. 30–32.

<sup>2</sup> Voir N° 24, 2010, pp. 235–236.

Table 1 **Countries and territories entered into The official register of areas where malaria elimination has been achieved,<sup>a</sup> by month and year**

Tableau 1 **Pays et territoires inscrits au Registre officiel des zones où l'élimination du paludisme a été réalisée,<sup>a</sup> par mois et par année**

Country/territory – Pays/territoire	Date of registration – Date d'enregistrement
1 Venezuela, Bolivarian Republic of (northern) – Venezuela, République bolivarienne du (nord)	June 1961 – Juin 1961
2 Grenada and Carriacou – Grenade et Carriacou	November 1962 – Novembre 1962
3 Saint Lucia – Sainte-Lucie	December 1962 – Décembre 1962
4 Hungary – Hongrie	March 1964 – Mars 1964
5 Spain – Espagne	September 1964 – Septembre 1964
6 Bulgaria – Bulgarie	July 1965 – Juillet 1965
7 China, Province of Taiwan – Chine, Province de Taiwan	November 1965 – Novembre 1965
8 Trinidad and Tobago – Trinité-et-Tobago	December 1965 – Décembre 1965
9 Dominica – Dominique	April 1966 – Avril 1966
10 Jamaica – Jamaïque	November 1966 – Novembre 1966
11 Cyprus – Chypre	October 1967 – Octobre 1967
12 Poland – Pologne	October 1967 – Octobre 1967
13 Romania – Roumanie	October 1967 – Octobre 1967
14 Italy – Italie	November 1970 – Novembre 1970
15 Netherlands – Pays-Bas	November 1970 – Novembre 1970
16 United States of America and its outlying areas of Puerto Rico and the Virgin Islands – Etats-Unis d'Amérique et territoires externes de Porto Rico et des Îles Vierges	November 1970 – Novembre 1970
17 Cuba	November 1973 – Novembre 1973
18 Mauritius – Maurice	November 1973 – Novembre 1973
19 Portugal	November 1973 – Novembre 1973
20 Yugoslavia – Yougoslavie	November 1973 – Novembre 1973
21 Reunion – Réunion	March 1979 – Mars 1979
22 Australia – Australie	May 1981 – Mai 1981
23 Singapore – Singapour	November 1982 – Novembre 1982
24 Brunei Darussalam	August 1987 – Août 1987
25 United Arab Emirates – Émirats arabes unis	January 2007 – Janvier 2007
26 Morocco – Maroc	May 2010 – Mai 2010
27 Turkmenistan – Turkménistan	October 2010 – Octobre 2010

<sup>a</sup> Up until 1987, the register was known as the *WHO official register of areas where malaria eradication has been achieved*. – Jusqu'en 1987, le registre était connu sous le nom de *Registre officiel de l'OMS des zones où l'éradication du paludisme a été réalisée*.

gency measures, providing indoor residual spraying with insecticides and seasonal chemoprophylaxis with chloroquine.

During the next 10 years (1999–2008), a total of 150 cases of malaria were detected in Turkmenistan. The majority (118; 78.6%) of these occurred in relatively high-risk areas in Mary *velayat* (62 cases) and Lebap *velayat* (56 cases). Some parts of these *velayats* (Serhetabad *etrap* and Tagtabazar *etrap*) border endemic areas of Afghanistan, making them vulnerable to frequent importation of parasites. The last autochthonous cases in Turkmenistan were registered in 2004, and in all probability resulted from infections acquired during the 2002 or 2003 transmission seasons.

In 2005, the president of Turkmenistan signed the Tashkent Declaration on moving from malaria control to elimination.<sup>3</sup> This declaration has been endorsed by all malaria-affected countries in the WHO European Region. Turkmenistan developed and implemented an

taire a pris des mesures d'urgence en offrant des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent et une chimio-prophylaxie saisonnière par la chloroquine.

Au cours des 10 ans qui ont suivi (1999–2008), 150 cas de paludisme au total ont été dépistés au Turkménistan. La majorité d'entre eux (118; 78,6%) se sont produits dans des zones à risque relativement élevé des provinces de Mary (62 cas) et de Lepab (56 cas). Certaines parties de ces provinces (districts de Serhetabad et de Tagtabazar) sont frontalières de régions d'endémie d'Afghanistan, les rendant vulnérables à des importations fréquentes de plasmodies. Les derniers cas autochtones recensés au Turkménistan l'ont été en 2004 et, selon toute probabilité, résultaient d'infections contractées au cours des saisons de transmission de 2002 ou de 2003.

En 2005, le Président du Turkménistan a signé la Déclaration de Tashkent et adopté la stratégie dite «de la lutte contre le paludisme à son élimination».<sup>3</sup> Cette Déclaration a été approuvée par tous les pays de la Région européenne de l'OMS touchés par le paludisme. Le Turkménistan a élaboré et mis en œuvre

<sup>3</sup> *The Tashkent declaration: the move from malaria control to elimination in the WHO European Region*. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2005. (Also available at [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/98753/E89355.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/98753/E89355.pdf).)

<sup>3</sup> *The Tashkent Declaration: the move from malaria control to elimination in the WHO European Region*. Copenhagen, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'Europe, 2005. (Également disponible à l'adresse suivante: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/98753/E89355.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/98753/E89355.pdf).)

elimination strategy centred on intense malaria surveillance. By 2007, the Ministry of Health and Medical Industry decided to aim for certification of elimination. In 2009, after 4 years without local transmission, procedures towards certifying elimination were launched. After following the WHO standard operating procedures, which include intensive external evaluation, certification of elimination of malaria was granted in October 2010. ■

une stratégie d'élimination centrée sur une surveillance intense de cette maladie. En 2007, le Ministère de la Santé et l'Industrie médicale ont décidé de viser la certification de l'élimination. En 2009, au bout de 4 ans sans aucune transmission locale, les procédures de certification de l'élimination ont été lancées. Après avoir suivi les modes opératoires normalisés de l'OMS, qui comprennent une évaluation externe approfondie, la certification de l'élimination du paludisme a été accordée en octobre 2010. ■

## **WHO Quantitative Immunization and Vaccine-Related Research meeting, October 2010 – summary**

The fourth annual meeting of the WHO Quantitative Immunization and Vaccine-Related Research (QUIVER) advisory committee was held in October 2010 in Geneva. The 12 members of the advisory committee provide advice to WHO on estimates of the burden of vaccine-preventable diseases, mathematical modelling related to vaccines and immunization programmes, estimates of the impact of vaccines, economic evaluations of vaccines and immunization programmes, and other quantitative methods of generating information relevant to policy decisions about the introduction of vaccines. The demands on QUIVER have been growing as a result of the increasing emphasis being placed on evidence-based policy-making.

Several groups within WHO (for example, the departments of Health Statistics and Informatics, and Immunization, Vaccines and Biologicals) and outside WHO (for example, the Institute for Health Metrics and Evaluation) have methods for estimating worldwide cause-specific childhood mortality. Each method has its strengths and weaknesses, but all focus on a single cause of death despite the fact that many people die from multiple interacting factors. QUIVER recommends that methods for estimating childhood mortality reflect the multi-cause nature of many deaths and the uncertainty of point estimates. QUIVER recommends that the activities on estimation of childhood mortality carried out by the WHO Child Health Epidemiology Reference Group and the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals be coordinated, particularly in terms of harmonizing total deaths with deaths attributed to a specific condition when there are multiple causes of death. QUIVER recommends that an independent group review the methods used by entities within and outside WHO to estimate child mortality, and clarify the uncertainties around point estimates, so that general audiences understand why estimates of child mortality may differ.

A natural-history model of pertussis is being developed by the Ontario Agency for Health Protection and Promotion in Canada in collaboration with WHO to estimate the burden of disease and the impact of vaccination. Owing to lack of data, parameters in the model will be determined after consultation with experts. QUIVER endorses this method of modelling, although

## **Réunion du Comité consultatif OMS sur la vaccination quantitative et la recherche liée aux vaccins, octobre 2010 – résumé d'orientation**

La quatrième réunion annuelle du Comité consultatif de l'OMS sur la vaccination quantitative et la recherche liée aux vaccins (QUIVER) s'est tenue en octobre 2010 à Genève. Les 12 membres de ce Comité informent l'OMS des estimations relatives au poids des maladies évitables par la vaccination, des modèles mathématiques applicables aux vaccins et aux programmes de vaccination, des estimations des effets des vaccins, des évaluations économiques des vaccins et programmes de vaccination et autres méthodes quantitatives générant des informations utiles pour prendre des décisions concernant l'introduction de vaccins. Le QUIVER a été de plus en plus sollicité du fait de l'accent croissant mis sur une élaboration des politiques reposant sur des bases factuelles.

Plusieurs groupes, tant au sein de l'OMS (par exemple les Départements Statistique et informatique sanitaires et Vaccination, vaccins et produits biologiques) qu'en dehors (par exemple l'Institute for Health Metrics and Evaluation), disposent de méthodes qui leur permettent d'estimer la mortalité par cause chez l'enfant partout dans le monde. Chaque méthode a ses points forts et ses points faibles, mais toutes sont axées sur une cause unique de décès en dépit du fait que de nombreuses personnes meurent des suites de l'interaction de plusieurs facteurs. Le QUIVER recommande que les méthodes d'estimation de la mortalité de l'enfant témoignent de la nature multicausale de nombreux décès et de l'incertitude des estimations ponctuelles. Le QUIVER recommande aussi que les activités du Child Health Epidemiology Reference Group de l'OMS relatives à l'estimation de la mortalité chez l'enfant soient coordonnées avec celles du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques, en particulier pour ce qui est d'harmoniser la mortalité générale à celle attribuée à des affections particulières lorsqu'il y a des causes multiples de décès. Le QUIVER recommande enfin qu'un groupe indépendant examine les méthodes employées par les différentes équipes, tant au sein de l'OMS qu'en dehors, pour estimer la mortalité de l'enfant et explique les incertitudes qui entourent les estimations ponctuelles de façon que les différents publics comprennent pourquoi les estimations de la mortalité chez l'enfant peuvent différer.

Au Canada, l'Agence ontarienne de Protection et de Promotion de la Santé élabore un modèle de l'histoire naturelle de la coqueluche en collaboration avec l'OMS, afin d'estimer le poids de cette maladie et les effets de la vaccination. Les paramètres utilisés dans le modèle seront déterminés après consultation avec des experts du fait d'un manque de données. Le QUIVER approuve cette méthode de modélisation, mais il recommande

it recommends that work be conducted to collect these data directly instead of relying on consultation only.

A model to estimate the burden of measles deaths that incorporates data on disease dynamics has been developed by Pennsylvania State University, United States, and endorsed by QUIVER.

A systematic review and modelling exercise being conducted by the University of Bern, Switzerland, to inform national vaccination schedules has been endorsed by QUIVER with caveats. QUIVER endorsed the overall approach of the systematic review. The modelling exercise focuses on pneumococcal disease, and QUIVER recommended incorporating end-points for natural immunity and noninvasive disease into the model.

The Joint Technical Expert Group on Malaria Vaccines Entering Pivotal Phase 3 Trials should draft joint policy recommendations with QUIVER to present to the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) using input from modelling studies when interim phase 2 field efficacy trial results become available in 2012. The literature review of malaria transmission models and the cost-effectiveness analysis presented to QUIVER provided a useful overview of existing work. QUIVER felt that a comparison exercise of malaria vaccine cost-effectiveness tools is premature given the current status of malaria modelling and economic tools. QUIVER recommended that for the next step the WHO Initiative for Vaccine Research should work with the Joint Technical Expert Group to evaluate existing models of malaria transmission.

A study on the impact of measles eradication on health-care systems and two cost-effectiveness analyses of measles eradication were presented by the London School of Hygiene and Tropical Medicine, Johns Hopkins School of Public Health and independent consultants. These studies were carried out in response to a request from the World Health Assembly. QUIVER endorsed the 3 studies, but suggested that further work will be needed to define a post-eradication strategy for measles.

QUIVER was updated on: continuing work on estimates of the burden of rotavirus disease; comparisons of various tools for assessing the cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccines; modelling of supply-chain logistics; dengue vaccine modelling; social contact surveys in South-East Asia; and work being undertaken by the Vaccine Modeling Initiative on measles and rubella.

Due to the complexity of modelling the impact of vaccines and their cost effectiveness, and the important policy recommendations that modelling supports, QUIVER has been requesting that different modelling groups use common data sets, model parameters and assumptions. Experiences in modelling measles eradication, and the impact of pneumococcal vaccine, rotavirus vaccine and HPV vaccine, have shown that comparisons of various vaccines provide more insight into disease dynamics and emphasize the importance of not relying on a single model or set of assumptions for decision-making.

d'effectuer une collecte directe de ces données plutôt que de compter uniquement sur la consultation.

L'Université de l'État de Pennsylvanie (États-Unis) a élaboré un modèle afin d'estimer le poids de la mortalité rougeoleuse, modèle qui incorpore des données sur la dynamique de la maladie et a été approuvé par le QUIVER.

Un exercice d'examen systématique et de modélisation mené par l'Université de Berne (Suisse) pour servir de guide aux calendriers nationaux de vaccination a été approuvé par le QUIVER avec des réserves. S'il a approuvé l'approche générale de l'examen systématique, le QUIVER a recommandé d'incorporer dans la modélisation axée sur la pneumococcie des critères d'immunité naturelle et de pathologie non invasive.

Le groupe conjoint d'experts techniques des vaccins antipaludiques entrant dans les essais décisifs de phase III doit préparer avec le QUIVER des recommandations communes relatives à l'élaboration des politiques pour les présenter au groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination, en se servant de l'apport des études de modélisation lorsque les résultats intermédiaires des essais d'efficacité de phase II effectués sur le terrain seront disponibles en 2012. L'examen de la littérature sur les modèles de transmission du paludisme et l'analyse de coût/efficacité présentée au QUIVER ont donné un aperçu utile des travaux existants. Ce dernier a estimé qu'il était prématuré de comparer le coût/efficacité des vaccins antipaludiques vu le peu d'avancement de la modélisation du paludisme et des outils économiques. Le QUIVER a recommandé que lors de la prochaine étape l'Initiative OMS pour la recherche sur les vaccins collabore avec le groupe conjoint d'experts techniques afin d'explorer les modèles existants de transmission du paludisme.

Une étude sur les effets de l'éradication de la rougeole sur les systèmes de soins de santé et deux analyses de coût/efficacité de l'éradication de la rougeole ont été présentées par la London School of Hygiene and Tropical Medicine, la Johns Hopkins School of Public Health et des consultants indépendants. Ces études ont été menées en réponse aux demandes formulées par l'Assemblée mondiale de la Santé. Le QUIVER a approuvé ces trois études, mais indiqué que des travaux complémentaires seraient nécessaires pour définir une stratégie vis-à-vis de la rougeole après l'éradication.

Le QUIVER a été informé des travaux en cours suivants: estimations du poids des infections à rotavirus, comparaisons des divers instruments permettant d'évaluer le coût/efficacité des vaccins antipapillomavirus humains (VPH), modélisation de la logistique d'approvisionnement, modélisation du vaccin contre la dengue, enquêtes sur les relations sociales en Asie du Sud-Est, ainsi que les travaux entrepris par l'Initiative de modélisation des vaccins sur la rougeole et la rubéole.

En raison de la complexité de la modélisation des effets des vaccins et de leur coût/efficacité et des recommandations importantes sur les politiques à mener qu'appuie cette modélisation, le QUIVER a demandé que les différents groupes de modélisation utilisent des séries de données, des hypothèses et des paramètres communs pour les modèles. La modélisation de l'éradication de la rougeole, des effets du vaccin antipneumococcique, du vaccin antirotavirus et du VPH a montré que les comparaisons entre les divers vaccins permettent de mieux comprendre la dynamique des maladies et souligne qu'il est important de ne pas se fier qu'à un seul modèle ou une seule série d'hypothèses pour prendre des décisions.



Working groups were recommended to (i) work with SAGE to collect data on pertussis, (ii) develop a post-eradication strategy for measles, (iii) advise WHO on methods to be used to update estimates of rotavirus mortality, (iv) work with the Joint Technical Expert Group to develop guidance for modelling the economic aspects of malaria vaccination, and (v) liaise with WHO on dengue modelling.

QUIVER proposed that WHO should examine the broader economic impacts of immunization beyond cost-utility analyses, such as the effects of improved health on economic growth – for example, by assessing the impact of vaccines on education, productivity, savings and investments. ■

## Yellow fever surveillance and outbreak response: revision of case definitions, October 2010

Yellow fever is an acute haemorrhagic viral disease transmitted to humans by infected mosquitoes. Infection may result in mild to severe illness. There is no known specific antiviral therapy, and the mortality rate is 20–50% in patients with severe illness. Yellow fever can be prevented by vaccination with the highly efficacious YF-17D vaccine.<sup>1</sup>

Although several different mosquito species are involved in yellow fever transmission in the jungle and in intermediate transmission cycles, *Aedes aegypti* is the domestic vector of the virus in urban outbreaks. Yellow fever is endemic in tropical areas in Africa and South America, where people in 45 countries are at risk – 32 countries in Africa and 13 in South America. Throughout history, the greatest public health concern has been the threat of explosive urban epidemics.

Following the resurgence of yellow fever in the late 1980s, coverage with yellow fever immunization has improved in many endemic countries, particularly since 2000.<sup>2</sup> This increase in coverage has been achieved by introducing yellow fever vaccine into routine infant immunization programmes and by implementing national preventive yellow fever vaccination campaigns. Since 2001, vaccination strategies have been supplemented in 19 countries in Africa by the introduction of case-based surveillance. Ten years after the introduction of these improvements, this article reports on a review of yellow fever surveillance and future needs in this field.

### Surveillance review

As part of continuing efforts to reduce the epidemic threat posed by yellow fever, a WHO consultation of

Il a été recommandé aux groupes de travail: i) de collaborer avec le SAGE pour la collecte des données sur la coqueluche, ii) d'élaborer une stratégie après éradication pour la rougeole, iii) de conseiller l'OMS sur les méthodes à utiliser pour actualiser les estimations relatives à la mortalité due au rotavirus, iv) de collaborer avec le groupe conjoint d'experts techniques pour formuler des recommandations relatives à la modélisation des aspects économiques de la vaccination antipaludique, et v) de se concerter avec l'OMS pour la modélisation de la dengue.

Le QUIVER a proposé que l'OMS s'intéresse aux répercussions économiques plus larges de la vaccination – au delà des analyses du coût-utilité – telles que les effets d'une meilleure santé sur la croissance économique, par exemple en évaluant les effets des vaccins sur le niveau d'instruction, la productivité, l'épargne et l'investissement. ■

## Surveillance de la fièvre jaune et riposte aux flambées: révision des définitions de cas, octobre 2010

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale transmise à l'homme par les moustiques. L'infection peut se traduire par une maladie bénigne à grave. Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique et le taux de mortalité des sujets atteints par la forme grave est de 20 à 50%. La fièvre jaune peut être évitée par la vaccination au moyen du vaccin antiamaril YF-17D, extrêmement efficace.<sup>1</sup>

Bien que plusieurs espèces différentes de moustiques soient incriminées dans la transmission de la fièvre jaune dans la nature et au cours des cycles de transmission intermédiaire, *Aedes aegypti* est le vecteur domestique du virus dans les flambées urbaines. La fièvre jaune est endémique dans les zones tropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud, où les populations de 45 pays sont exposées à ce risque: 32 en Afrique et 13 en Amérique du Sud. Tout au long de l'histoire, la menace d'épidémies urbaines d'apparition brutale a été la préoccupation de santé publique majeure.

Suite à la résurgence de la fièvre jaune à la fin des années 1980, la couverture de la vaccination antiamarile a progressé dans de nombreux pays d'endémie, en particulier depuis 2000.<sup>2</sup> Cette extension de la couverture a été obtenue sur les deux continents en introduisant le vaccin antiamaril dans les programmes de vaccination systématique des nourrissons et en mettant en œuvre des campagnes nationales de vaccination antiamarile préventive; depuis 2001, ces stratégies vaccinales ont été accompagnées dans 19 pays d'Afrique par l'introduction d'une surveillance basée sur l'identification des cas. Dix ans après l'introduction de ces améliorations apportées, cet article propose un tour d'horizon de la surveillance de la fièvre jaune et des besoins futurs dans ce domaine.

### Analyse de la surveillance

Dans le cadre des efforts permanents visant à réduire la menace épidémique que fait peser la fièvre jaune, une consultation OMS

<sup>1</sup> See No. 40, 2003, pp. 349–360.

<sup>2</sup> *Yellow Fever Initiative: providing an opportunity of a lifetime*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HSE/GAR/ERI/2010.3). (Also available at <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/YF1brochure.pdf>)

<sup>1</sup> Voir N° 40, 2003, pp. 349-360.

<sup>2</sup> *Initiative fièvre jaune: offrir la chance de toute une vie*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (WHO/SHE/GAR/ERI/2010.3). (Egalement disponible à l'adresse suivante: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/>)

experts was held to review approaches to detecting, confirming and responding to outbreaks in Africa.<sup>3</sup>

The objectives of the meeting were to:

1. review topics of critical importance for yellow fever surveillance, in particular case definitions, laboratory tests, and algorithms required to confirm the disease and declare an outbreak;
2. review approaches to outbreak response, and recommend interventions appropriate to different situations; and
3. recommend priority areas for research to improve surveillance and response.

### The purpose of surveillance

The primary purpose of surveillance for yellow fever is to detect outbreaks early enough to allow timely and effective control measures to be put in place. Through continuous surveillance, populations at risk can be identified, and appropriate preventive strategies planned and implemented. Over time, good surveillance helps to identify factors that may put populations at increased risk, and permit assessment of the impact of public health interventions designed to reduce the burden of disease.

A prerequisite for effective disease surveillance is the development of case definitions that allow early detection of suspected cases, and confirmation of the etiology of the illness. Early case definitions for suspected yellow fever included haemorrhagic features and/or death as requirements.<sup>4,5</sup> Such case definitions excluded the majority of milder cases that present with fever and jaundice, or as anicteric yellow fever infection. Consequently, in 2001 WHO recommended a more sensitive case definition: a suspected case was defined as "Any case presenting with acute onset of fever, with jaundice appearing within 14 days of onset of the first symptoms".<sup>6</sup> Yellow fever could be confirmed by 1 of several laboratory or histopathological findings, including the presence of yellow fever-specific immunoglobulin

d'experts a été tenue afin d'examiner les stratégies permettant de détecter, de confirmer et de combattre les flambées en Afrique.<sup>3</sup>

Les objectifs de la réunion étaient les suivants:

1. passer en revue les notions essentielles de la surveillance de la fièvre jaune, en particulier les définitions de cas, les tests de laboratoire et algorithmes nécessaires pour confirmer la maladie et déclarer une flambée;
2. analyser les stratégies de riposte aux flambées et recommander des interventions appropriées aux différentes situations; et
3. déterminer les domaines de recherche prioritaires afin d'améliorer la surveillance et la riposte.

### Objectifs de la surveillance

Le principal objectif de la surveillance de la fièvre jaune est de détecter les flambées suffisamment tôt pour permettre la mise en place en temps voulu de mesures de lutte efficaces. Moyennant une surveillance continue, les populations à risque peuvent être identifiées et des stratégies préventives appropriées planifiées et mises en œuvre. Avec le temps, une surveillance bien exercée permet d'identifier les facteurs qui peuvent exposer les populations à un risque accru et d'évaluer les effets des interventions de santé publique visant à réduire la charge de morbidité.

L'élaboration de définitions de cas permettant un dépistage précoce des cas présumés et une confirmation de l'étiologie de la maladie sont les conditions préalables pour pouvoir effectuer une surveillance efficace de cette maladie. Les premières définitions des cas présumés de fièvre jaune exigeaient la présence de caractéristiques hémorragiques et/ou d'un décès.<sup>4,5</sup> Ces définitions de cas passaient à côté de la majorité des cas plus bénins dont le tableau est une fièvre accompagnée d'un ictère, ou une infection amarile anictérique. Par conséquent, en 2001, l'OMS a recommandé d'adopter une définition de cas plus sensible. Un cas présumé a été défini comme suit: toute personne présentant une forte fièvre d'apparition brutale, accompagnée d'un ictère apparu dans les 2 semaines suivant les premiers symptômes.<sup>6</sup> La fièvre jaune pouvait être confirmée par un des résultats de laboratoire ou de l'examen histopathologique,

<sup>3</sup> The consultation in Brazzaville, Republic of the Congo, was attended by experts in yellow fever including representatives from the following institutions: the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; the European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden; Fiocruz/BioManguinhos, Rio de Janeiro, Brazil; Instituto Evandro Chagas, National Institute of Science and Technology, Ananindeua, Brazil; Institut Pasteur de Bangui, Central African Republic; Institut Pasteur d'Abidjan, Côte d'Ivoire; Institut Pasteur de Dakar, Senegal; Kleiner Perkins Caufield and Byers, Menlo Park, California, USA; Médecins Sans Frontières, Brussels, Belgium; Redeemer's University, Lagos, Nigeria; the Robert Koch Institute, Berlin, Germany; representatives from the Ministries of Health of Peru and Senegal; staff from the WHO country offices in Cameroon, Côte d'Ivoire and the Democratic Republic of Congo; staff from the WHO Regional Offices for Africa, the Americas, and the Eastern Mediterranean; staff from the WHO Department for Immunization, Vaccines and Biologicals, the Department for Global Alert and Response, and the Department for International Health Regulations. The report of the meeting will be available from the Epidemic Readiness and Intervention Unit of the Global Alert and Response Department in Geneva, and the Epidemic Preparedness and Response/Integrated Disease Surveillance Programmes of the Cluster for Disease Prevention and Control, Regional Office for Africa, Brazzaville, Republic of the Congo, and will be posted at <http://who.int/yellowfever>.

<sup>4</sup> Vainio J, Cutts F. *Yellow fever*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/EPI/GEN/98.11). (Also available at <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9842.pdf>).

<sup>5</sup> *District guidelines for yellow fever surveillance*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/EPI/GEN/98.09).

<sup>6</sup> See No. 6, 2005, pp. 49–60.

<sup>3</sup> La consultation a eu lieu à Brazzaville, République du Congo; y ont assisté des experts de la fièvre jaune, notamment des représentants des institutions suivantes: les *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Géorgie (États-Unis); le *European Centre for Disease Prevention and Control*, Stockholm (Suède); *Fiocruz/BioManguinhos*, Rio de Janeiro (Brésil); *Instituto Evandro Chagas*, Institut national des Sciences et Technologies, Ananindeua (Brésil); *l'Institut Pasteur d'Abidjan* (Côte d'Ivoire); *l'Institut Pasteur de Bangui* (République centrafricaine); *l'Institut Pasteur de Dakar* (Sénégal); *Kleiner Perkins Caufield and Byers*, Menlo Park, Californie (États-Unis); *Médecins Sans Frontières*, Bruxelles (Belgique); *Redeemer's University*, Lagos (Nigéria); *l'Institut Robert Koch*, Berlin (Allemagne); des représentants des Ministères de la Santé du Pérou et du Sénégal; des membres du personnel des bureaux de l'OMS au Cameroun, en Côte d'Ivoire et en République démocratique du Congo; des membres du personnel des Bureaux régionaux OMS de l'Afrique, des Amériques et de la Méditerranée orientale; des membres du personnel des Départements OMS Vaccination, vaccins et produits biologiques, Alerte et action au niveau mondial et Règlement sanitaire international. Le rapport de la réunion sera disponible auprès du Service Préparation et intervention en cas d'épidémie du Département Alerte et riposte au niveau mondial de Genève et des programmes Préparation et riposte aux épidémies/Surveillance intégrée des maladies du Groupe Prévention et lutte contre la maladie, Bureau régional de l'Afrique, Brazzaville (République du Congo) et sera affiché à la page suivante: <http://who.int/yellowfever>.

<sup>4</sup> Vainio J, Cutts F. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (WHO/EPI/GEN/98.11). (Également disponible à l'adresse suivante: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9842.pdf>).

<sup>5</sup> *Surveillance de la fièvre jaune: lignes directrices à l'échelon du district*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/EPI/GEN/98.09).

<sup>6</sup> Voir N° 6, 2005, pp. 49-60.

M (IgM) antibody.<sup>7</sup> The term “yellow fever-specific” was intended to indicate that the possibility of cross-reaction occurring as a result of recent exposure to other flaviviruses should be ruled out by additional testing. In practice, the presence of yellow fever IgM alone was often interpreted as confirmation of yellow fever for public health purposes.

### Surveillance in a changing context

The resurgence of yellow fever in Africa and South America, observed since the 1980s, has continued, with cases appearing in areas not previously affected (for example, northern Argentina and southern Brazil) or from which cases have not been reported for several decades (for example, parts of southern Cameroon, the Central African Republic, Paraguay).

In the meantime, the introduction of yellow fever vaccine into routine infant immunization programmes in the African Region and the Region of the Americas, the implementation of preventive vaccination campaigns, and improved responses to outbreaks made possible by a global emergency stockpile of vaccine, have all resulted in much higher population immunity in many countries. For example, since 2000, the number of countries that include yellow fever in their routine immunization programmes has tripled from 12 to 36. Between 2007 and 2010, 57 million people were vaccinated against yellow fever in 10 countries at risk in Africa, and during the same period, 17 million people were protected through emergency vaccination. In the Region of the Americas many countries have extended vaccination recommendations to new areas. The fact that detectable yellow fever IgM may persist for more than a year after vaccination<sup>8</sup> contributes to concern that a normal vaccine response may be falsely attributed to infection with wild-type yellow fever. Conversely, yellow fever infection does not always result in a detectable specific IgM response, particularly in people who have previously been infected with other flaviviruses.<sup>9</sup> Thus, while confirmation of vaccination status is critical for the correct interpretation of clinical and laboratory information, it may be difficult to obtain confirmation of vaccination, and reported vaccination status may occasionally appear to be inconsistent with other information.

At the same time, the geographical range of the dengue virus, carried by *A. aegypti* which is also the mosquito vector for yellow fever, continues to grow.<sup>10</sup> Dengue

notamment par la présence d'immunoglobulines M (IgM) spécifiques de la fièvre jaune.<sup>7</sup> La mention «spécifique de la fièvre jaune» visait à indiquer que l'éventualité d'une réaction croisée survenant par suite d'une exposition récente à d'autres flaviviruses devait être écartée par des analyses complémentaires. Dans la pratique, pour les besoins de la santé publique, la présence de la seule IgM anti-amarile a souvent été interprétée comme une confirmation de la fièvre jaune.

### Surveillance dans un contexte en évolution

La résurgence de la fièvre jaune en Afrique et en Amérique du Sud, observée depuis les années 1980, s'est poursuivie, des cas étant apparus dans des régions qui n'étaient pas précédemment touchées (par exemple le nord de l'Argentine et le sud du Brésil) ou dans lesquelles on n'avait signalé aucun cas depuis plusieurs décennies (par exemple certaines parties du sud du Cameroun, de la République centrafricaine et du Paraguay).

Dans l'intervalle, l'introduction du vaccin anti-amaril dans les programmes de vaccination systématique des nourrissons dans la Région africaine et dans la Région des Amériques, la mise en œuvre de campagnes de vaccination préventive et des ripostes mieux adaptées aux flambées rendues possibles grâce à un stock mondial de vaccins destinés aux urgences ont permis d'augmenter grandement l'immunité de la population dans de nombreux pays. Par exemple, depuis 2000, le nombre de pays qui incluent le vaccin anti-amaril dans leurs programmes de vaccination systématique a triplé, passant de 12 à 36. Entre 2007 et 2010, 57 millions de personnes ont été vaccinées contre la fièvre jaune dans 10 pays à risque d'Afrique et, au cours de la même période, 17 millions de personnes ont été protégées par la vaccination d'urgence. Dans la Région des Amériques, de nombreux pays ont étendu les recommandations vaccinales à de nouvelles zones. Le fait que des IgM anti-amariles décelables puissent persister plus d'1 an après la vaccination<sup>8</sup> alimente également les préoccupations relatives au fait qu'une réponse vaccinale normale puisse être à tort attribuée à une infection par un virus amaril de type sauvage. À l'inverse, une fièvre jaune n'entraîne pas toujours la formation d'IgM spécifiques décelables, en particulier chez les gens précédemment infectés par d'autres flavivirus.<sup>9</sup> Ainsi, si la confirmation de l'état vaccinal est essentielle pour interpréter correctement les données cliniques et de laboratoire, il peut être difficile d'obtenir confirmation de la vaccination et l'état vaccinal rapporté peut parfois sembler ne pas correspondre aux autres données.

Par ailleurs, l'extension géographique du virus de la dengue, transmis par *A. aegypti* – le même moustique vecteur que pour la fièvre jaune – continue de progresser.<sup>10</sup> Des flambées de

<sup>7</sup> The other confirmatory findings for yellow fever were a 4-fold or greater rise of yellow fever-specific immunoglobulin G antibody titres in paired samples of acute and convalescent serum, propagation of yellow fever virus in cell culture or laboratory animals, detection of yellow fever genetic sequences in blood or organs using molecular diagnostic techniques, positive postmortem liver histopathology, or detection of yellow fever virus antigen in tissues by immunohistochemistry.

<sup>8</sup> Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *American Journal of Epidemiology*, 1971, 93:122.

<sup>9</sup> Niedrig M et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15:177–181.

<sup>10</sup> Gubler DJ. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 2004, 27: 319–330.

<sup>7</sup> Les autres résultats permettant de confirmer une fièvre jaune sont une multiplication par au moins 4 des titres sériques d'immunoglobulines G spécifiques de la fièvre jaune dans des échantillons appariés de sérums des phases aiguë et de convalescence, la propagation du virus amaril en culture cellulaire ou chez des animaux de laboratoire, la détection de séquences génétiques du virus amaril dans le sang ou dans les organes au moyen de techniques de diagnostic moléculaire, une histopathologie hépatique positive à l'autopsie, ou la détection de l'antigène du virus amaril dans les tissus par immunohistochimie.

<sup>8</sup> Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *American Journal of Epidemiology*, 1971, 93:122.

<sup>9</sup> Niedrig M et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15:177–181.

<sup>10</sup> Gubler DJ. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 2004, 27:319–330.

virus outbreaks have occurred throughout parts of sub-Saharan Africa, including in the areas at highest risk for yellow fever. A person exposed to dengue will commonly test positive for yellow fever antibodies, resulting in reduced specificity of yellow fever IgM as a diagnostic test.<sup>11</sup> Other flaviviruses (for example, zika virus) which are prevalent in various ecological settings also result in immunological cross-reactions and false-positive serology for yellow fever. Although dengue does not typically cause febrile jaundice, it shares other clinical features with yellow fever, and if such immunological cross-reactions lead to a false diagnosis of yellow fever they may result in unwarranted emergency vaccination, which offers limited immediate benefit to the population.

Since 2001, the introduction of case-based surveillance with laboratory confirmation for yellow fever, which uses the more sensitive case definition for a suspected case and testing for yellow fever IgM by enzyme-linked immunosorbent assay, has resulted in earlier detection of outbreaks and allowed for timely response. However, experience has also shown that only 1–3% of suspected cases test positive for yellow fever IgM; of these, approximately half may be confirmed by additional investigation. The etiology of the remaining cases presenting with a clinical syndrome of febrile jaundice has not yet been identified. For example, the areas where there is a risk of yellow fever in Africa are also typically highly endemic for malaria, which often causes jaundice in children resulting from haemolysis. Infection with the hepatitis B virus may cause a fulminant clinical syndrome of febrile jaundice, particularly in young adults; the introduction of hepatitis B vaccine for infants in many countries means that the age distribution of new infections is shifting to older age groups. Likewise, in the presence of chronic liver disease caused by hepatitis B, hepatitis C, schistosomiasis, haemochromatosis, or other conditions, liver failure may develop during an unrelated illness or exposure to toxic agents, and mimic the clinical features of yellow fever.<sup>12</sup>

Syndromes that may be confused with wild-type yellow fever include rare but serious and sometimes fatal viscerotropic adverse reactions to the vaccine itself.<sup>11</sup> Yellow fever vaccine may also cause serious neurological reactions, but these are generally self-limiting and the patient usually makes a full recovery.

As demand for yellow fever vaccine has increased in various countries, production capacity has more than doubled during the last decade.<sup>2</sup> Nonetheless, the supply still does not meet the demand, and the International Coordinating Group for Yellow Fever Vaccine Provision therefore continues to allocate vaccine for response and prevention campaigns to the populations at greatest risk.<sup>6</sup>

dengue se sont produites à travers toute l'Afrique subsaharienne, y compris dans les zones à plus haut risque de fièvre jaune. Une personne exposée à la dengue aura communément une recherche d'anticorps anti-mariques positive, d'où une spécificité réduite de cette recherche comme épreuve diagnostique.<sup>11</sup> D'autres flavivirus (par exemple le virus zika) qui sont répandus dans diverses zones écologiques entraînent également des réactions immunologiques croisées et une sérologie faussement positive pour la fièvre jaune. Bien que la dengue ne provoque généralement pas d'ictère fébrile, elle partage d'autres caractéristiques cliniques de la fièvre jaune et, si de telles réactions immunologiques croisées conduisent à un diagnostic de fièvre jaune erroné, elles peuvent se solder par une vaccination d'urgence non justifiée, qui offre un intérêt immédiat limité pour la population.

Depuis 2001, l'introduction de la surveillance fondée sur l'identification des cas avec confirmation au laboratoire pour la fièvre jaune, qui utilise la définition du cas suspect plus sensible et la recherche des IgM anti-mariques au moyen d'un titrage avec un immunoabsorbant lié à un enzyme (ELISA), a permis de détecter les flambées plus vite et d'y riposter en temps voulu. Toutefois, l'expérience a également montré que seuls 1 à 3% des cas présumés ont une recherche d'IgM anti-mariques positive; parmi eux, la moitié environ peuvent être confirmés par une analyse complémentaire. L'étiologie des cas restants présentant un syndrome clinique d'ictère fébrile n'est pas connue. Par exemple, les zones où il existe un risque de fièvre jaune en Afrique sont également en général des zones de forte endémie du paludisme, maladie qui cause souvent un ictère chez l'enfant en raison de l'hémolyse qu'elle induit. L'infection par le virus de l'hépatite B peut provoquer un syndrome clinique fulminant d'ictère fébrile, en particulier chez le jeune adulte; l'introduction dans de nombreux pays du vaccin anti hépatite B destiné aux nourrissons signifie que la répartition par âge des nouvelles infections se déplace vers les classes d'âge plus élevées. De la même façon, en présence d'une maladie hépatique chronique due à une hépatite B, à une hépatite C, à une schistosomiase, à une hémochromatose et/ou à d'autres infections, une insuffisance hépatique peut apparaître au cours d'une maladie sans aucun lien avec la première ou d'une exposition à des agents toxiques, et imiter le tableau clinique de la fièvre jaune.<sup>12</sup>

Parmi les syndromes susceptibles d'être confondus avec une fièvre jaune due à un virus sauvage figurent les réactions viscérotropes au vaccin lui-même, qui sont rares mais graves et parfois mortelles.<sup>11</sup> Le vaccin anti-mariques peut également provoquer des réactions neurologiques graves, mais celles-ci sont en général spontanément résolutive et la guérison est en général complète.

Comme la demande en vaccins anti-mariques a augmenté dans divers pays, la capacité de production a plus que doublé au cours de la dernière décennie.<sup>2</sup> Néanmoins, l'approvisionnement ne parvient toujours pas à satisfaire la demande, de sorte que le Groupe international de coordination pour l'approvisionnement en vaccins contre la fièvre jaune continue d'attribuer aux populations à plus haut risque les vaccins destinés aux campagnes de riposte et de prévention.<sup>6</sup>

<sup>11</sup> Izurieta RO et al. Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow fever. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2009, 1:111–116.

<sup>12</sup> Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: a re-emerging threat. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2010, 30:237–260.

<sup>11</sup> Izurieta RO et al. Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow fever. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2009, 1:111–116.

<sup>12</sup> Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: a reemerging threat. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2010, 30:237–260.



## Implications for case confirmation and outbreak response

Yellow fever remains a constant risk because periodic epizootic and epidemiological expansions continue to occur. Therefore the need for early detection and timely response remains unchanged. It is also increasingly important to ensure that suspected cases of yellow fever are adequately confirmed and that the response is adapted to the local context.

The meeting on yellow fever surveillance in Africa recommended that:

- to ensure outbreaks continue to be detected early, the case definition for a suspected case must remain as sensitive as possible;
- to reduce the risk of falsely diagnosing yellow fever, the case definition for a confirmed case must be as specific as possible;
- to ensure that responses to outbreaks are timely, appropriate and effective, a greater effort is needed to understand and exclude other causes of illness;
- the capacities of national laboratories to perform tests for the differential diagnosis of febrile jaundice, and confirmatory testing for yellow fever, should be strengthened;
- strategies for yellow fever surveillance should remain simple, feasible, evidence-based, action-oriented and affordable;
- large-scale emergency yellow fever vaccination in populations with high immunization coverage is not warranted; vaccination response should increasingly target susceptible individuals or vulnerable groups;
- vector control guided by entomological information should be appropriate to the vector species, density, behaviours and degree of infection with yellow fever virus;
- further research to understand the causes of febrile jaundice in Africa should be promoted in the context of ongoing surveillance;
- other areas that should be explored through research include: refining approaches to risk assessment according to the context; pilot testing a clinical score of symptoms and laboratory findings (such as proteinuria) to improve the specificity of case detection; and documenting the duration of immunity conferred by the YF-17D vaccine when given at different ages;
- options for developing and using rapid diagnostic tests for the surveillance of yellow fever or febrile jaundice syndrome, or both, should be explored.

## Meeting outcomes

In line with the meeting's objectives, the following consensus agreements were reached.

The case definitions for yellow fever were revised to include the following elements (*Table 1*):

- the notion of a probable case was introduced;

## Conséquences pour la confirmation des cas et la riposte aux flambées

La fièvre jaune reste un risque permanent du fait de son extension épizootique et épidémiologique périodique. C'est pourquoi la nécessité d'une détection précoce et d'une riposte en temps voulu demeure. Il est également de plus en plus important de veiller à ce que les cas présumés de fièvre jaune soient confirmés de façon appropriée et à ce que la riposte soit adaptée au contexte local.

En conséquence, la réunion sur la surveillance de la fièvre jaune en Afrique a débouché sur les recommandations suivantes:

- la définition du cas présumé doit rester aussi sensible que possible pour veiller à ce que les flambées continuent d'être détectées précocement;
- la définition du cas confirmé doit être aussi spécifique que possible afin de réduire le risque d'un diagnostic erroné de fièvre jaune;
- un effort plus important est nécessaire pour comprendre et exclure les autres causes de maladie pour veiller à ce que les ripostes aux flambées soient appropriées, efficaces et apportées en temps voulu;
- les moyens dont disposent les laboratoires nationaux pour effectuer les examens nécessaires au diagnostic différentiel de l'ictère fébrile, puis aux épreuves de confirmation de la fièvre jaune, doivent être renforcés;
- les stratégies de surveillance de la fièvre jaune doivent rester simples, applicables, orientées sur les interventions d'un prix abordable, et doivent reposer sur des bases factuelles;
- la vaccination anti-amarile d'urgence à grande échelle dans des populations ayant une forte couverture vaccinale n'est pas justifiée; la riposte vaccinale devrait cibler les sujets de plus en plus sensibles ou les groupes vulnérables;
- la lutte antivectorielle guidée par des données entomologiques doit être adaptée à l'espèce, à la densité, au comportement et au degré d'infection du vecteur par le virus amaril;
- il convient de promouvoir des recherches approfondies pour comprendre les causes d'ictère fébrile en Afrique dans le contexte de la surveillance en cours;
- les autres domaines que la recherche devrait explorer sont les suivants: les stratégies d'évaluation du risque doivent être affinées en fonction du contexte, il faut effectuer des tests pilotes sur la notation clinique des symptômes et résultats de laboratoire (comme la protéinurie) afin d'améliorer la spécificité du dépistage des cas et, enfin, la durée de l'immunité conférée par le vaccin IF-17D lorsqu'il est administré à des âges différents doit être documentée;
- il convient d'analyser les possibilités de mise au point et d'utilisation de tests diagnostiques rapides pour la surveillance de la fièvre jaune ou du syndrome d'ictère fébrile, ou des deux.

## Résultats de la réunion

Conformément aux objectifs de la réunion, les participants sont parvenus à un consensus sur les sujets suivants.

Les définitions de cas pour la fièvre jaune ont été révisées afin d'y inclure les éléments suivants (*Tableau 1*):

- la notion de cas probable a été introduite;

Table 1 **Revised case definitions for public health surveillance of yellow fever, 2010**  
 Tableau 1 **Définitions de cas révisées pour la surveillance de la fièvre jaune en santé publique, 2010**

Type of case – Type de cas	Definition – Définition
<b>Suspected – Présumé</b>	Any person with acute onset of fever, with jaundice appearing within 14 days of onset of the first symptoms – Toute personne présentant une forte fièvre d'apparition brutale, accompagnée d'un ictère apparu dans les 2 semaines suivant les premiers symptômes
<b>Probable</b>	A suspected case – Cas présumé <b>AND – ET</b> 1 of the following: – un des éléments suivants: <ul style="list-style-type: none"> <li>• presence of yellow fever IgM antibody in the absence of yellow fever immunization within 30 days before onset of illness; – présence d'IgM anti-amariles en l'absence de vaccination anti-amarile dans les 30 jours précédant l'apparition de la maladie;</li> <li>• positive postmortem liver histopathology; – histopathologie hépatique positive à l'autopsie;</li> <li>• epidemiological link to a confirmed case or an outbreak – lien épidémiologique avec un cas confirmé ou une flambée</li> </ul>
<b>Confirmed – Confirmé</b>	A probable case – Cas probable <b>AND – ET</b> 1 of the following: – 1 des éléments suivants: <ul style="list-style-type: none"> <li>• detection of yellow fever-specific<sup>a</sup> IgM; – mise en évidence d'IgM anti-amariles spécifiques;<sup>a</sup></li> <li>• detection of fourfold increase in yellow-fever IgM, or IgG antibody titres between acute and convalescent serum samples, or both; – multiplication par quatre des titres d'IgM anti-amariles ou des titres d'IgG entre le sérum de phase aiguë et celui de convalescence, ou dans les deux;</li> <li>• detection of yellow fever-specific<sup>a</sup> neutralizing antibodies – mise en évidence d'anticorps neutralisants anti-amarils spécifiques<sup>a</sup></li> </ul> <b>AND – ET</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absence of yellow fever immunization within 30 days before onset of illness – absence de vaccination anti-amarile dans les 30 jours précédant le déclenchement de la maladie</li> </ul> <b>OR – OU</b> 1 of the following: – 1 des éléments suivants: <ul style="list-style-type: none"> <li>• detection of yellow fever virus genome in blood or other organs by PCR; – mise en évidence par PCR du génome du virus amaril dans le sang ou d'autres organes;</li> <li>• detection of yellow fever antigen in blood, liver or other organs by immunoassay; – mise en évidence d'antigènes anti-amarils dans le sang, le foie ou d'autres organes par des dosages immunologiques;</li> <li>• isolation of yellow-fever virus – isolement du virus amaril</li> </ul> <b>AND – ET</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absence of yellow fever immunization within 14 days before onset of illness – absence de vaccination anti-amarile au cours des 14 jours ayant précédé l'apparition de la maladie</li> </ul>

IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G; PCR, polymerase chain reaction. – IgM, immunoglobuline M; IgG, immunoglobuline G; PCR, amplification génique.

<sup>a</sup> Yellow fever-specific means that the results of antibody tests (such as IgM or neutralizing antibody) for other prevalent flaviviruses are negative or not significant. Testing should include at least IgM for dengue fever and West Nile virus but may include other flaviviruses according to local epidemiology (for example, Zika virus). – La mention «anticorps anti-amarils spécifiques» signifie que les résultats des épreuves de recherche d'anticorps (par exemple des IgM ou des anticorps neutralisants) d'autres flavivirus présents sont négatifs ou non significatifs. Ces épreuves doivent comprendre au minimum la recherche d'IgM antidengue et antivirus West Nile, mais peuvent porter sur d'autres flavivirus en fonction de l'épidémiologie locale (par exemple virus Zika).

- a positive serological test for yellow fever IgM alone is not sufficient to confirm a case;
- if a suspected case tests positive for yellow fever IgM, serology for other common flaviviruses also needs to be carried out;
- knowledge of patients' vaccination status is critical to accurately interpreting laboratory test results for probable and confirmed cases.

A new algorithm was proposed for case confirmation:

- a standard approach was agreed for serological confirmation of yellow fever;<sup>13</sup>
- testing by national reference laboratories should continue to be confirmed by a regional reference laboratory as is done at present.

- un test sérologique de recherche des IgM anti-amariles positif ne suffit pas à lui seul à confirmer un cas;
- si un cas présumé montre une recherche d'IgM anti-amarile positive, il faut également effectuer une épreuve sérologique à la recherche d'autres flavivirus communs;
- il est essentiel de connaître l'état vaccinal d'un patient pour pouvoir interpréter avec exactitude les résultats de tests de laboratoire applicables aux cas probables et confirmés.

Un nouvel algorithme a été proposé pour la confirmation des cas:

- les participants ont convenu d'une stratégie standard de confirmation sérologique de la fièvre jaune;<sup>13</sup>
- les examens effectués par les laboratoires nationaux de référence doivent continuer à être confirmés par un laboratoire régional de référence comme c'est le cas actuellement.

<sup>13</sup> The proposed algorithm is presented in the full report of the meeting.

<sup>13</sup> L'algorithme proposé est présenté dans le rapport complet de la réunion.

Table 2 **Operational framework to guide case investigation and outbreak response for yellow fever**  
 Tableau 2 **Cadre opérationnel servant à guider l'étude des cas et la riposte aux flambées de fièvre jaune**

Case classification and recommended response – Classification des cas et riposte recommandée	Investigation and response – Analyse et riposte
<b>Suspected case</b> – implement surveillance protocol – <b>Cas présumé</b> – Appliquer le protocole de surveillance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notify health authorities – complete all details on notification form, including clinical information, vaccination status and travel history – Le notifier aux autorités sanitaires – renseigner toutes les rubriques du formulaire de notification, notamment les données cliniques, le statut vaccinal et les antécédents de voyage</li> <li>• Take blood specimen for laboratory confirmation – Prélever des échantillons de sang pour la confirmation au laboratoire</li> <li>• Treat case(s) – Traiter le(s) cas</li> <li>• If clustered cases – initiate epidemiological investigation – S’il s’agit d’un groupe de cas – lancer une enquête épidémiologique</li> <li>• Consider other possible causes of febrile jaundice – Songer à d’autres causes possibles d’ictère fébrile</li> <li>• Strengthen routine yellow fever immunization to improve coverage in target age groups – Renforcer la vaccination systématique contre la fièvre jaune pour améliorer la couverture dans les classes d’âge cibles</li> </ul>
<b>Probable case</b> – issue a public health alert – <b>Cas probable</b> – Publier une alerte de santé publique	<p><i>In addition to the above: – En plus de ce qui précède:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determine probable location of infection (local or distant area) – Déterminer la localisation probable de l’infection (zone locale ou distante)</li> <li>• Obtain convalescent specimen from patient(s) – Obtenir auprès du ou des patients des échantillons de convalescence</li> <li>• Conduct active case-finding – Effectuer une recherche active des cas</li> <li>• Apply community case definition (fever and jaundice) – Appliquer la définition communautaire du cas (fièvre et jaunisse)</li> <li>• Initiate epidemiological investigation – Démarrer une enquête épidémiologique</li> <li>• Determine vaccination coverage in the community – Déterminer la couverture vaccinale de la communauté</li> <li>• If clustered cases – start planning for vaccination – Si les cas sont regroupés – commencer à planifier la vaccination</li> <li>• Conduct public education to reduce risk – reduce mosquito breeding sites – Sensibiliser le public afin de réduire les risques – réduire les gîtes larvaires des moustiques</li> <li>• Activate the local epidemic-management committee – Mobiliser le comité local de gestion des épidémies</li> </ul>
<b>Confirmed case</b> – respond to outbreak according to local context – <b>Cas confirmé</b> – Riposter à la flambée en fonction du contexte local	<p><i>In addition to all of the above: – En plus de tout ce qui précède:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continue epidemiological investigation – Poursuivre l’enquête épidémiologique</li> <li>• Determine vaccination coverage in the affected area (coverage of routine Expanded Programme on Immunization, recent outbreak responses, preventive campaigns) – Déterminer la couverture vaccinale de la zone touchée (couverture du Programme élargi de vaccination, ripostes récentes à des flambées, campagnes de prévention)</li> <li>• Determine the extent and characteristics of unvaccinated populations in the area – Déterminer l’importance et les caractéristiques des populations non vaccinées de la région</li> <li>• Identify specific strategies to strengthen routine immunization in areas where coverage &lt;80% – consider catch-up strategies – Définir des stratégies particulières pour renforcer la vaccination systématique dans les zones où la couverture est &lt;80% – songer à des campagnes de rattrapage</li> <li>• Initiate entomological investigation if indicated – Débuter une enquête entomologique si c’est indiqué</li> <li>• Initiate vector control as informed by the results of the entomological assessment – Démarrer la lutte antivectorielle en s’inspirant des résultats de l’évaluation entomologique</li> <li>• Continue risk communication and management – Poursuivre les activités de communication en matière de risque et de gestion des risques</li> <li>• Initiate social mobilization for selected response – Déclencher la mobilisation sociale en vue des interventions choisies</li> <li>• Issue advice for travellers into the area – Publier des conseils aux voyageurs dans la région</li> <li>• Notify WHO using <i>International Health Regulations (2005)</i> decision instrument – Notifier les cas à l’OMS au moyen de l’instrument de décision du <i>Règlement sanitaire international (2005)</i></li> </ul>
<b>In an area with low vaccination coverage<sup>a</sup> –                      Dans une zone où la couverture vaccinale est faible<sup>a</sup></b>	<b>In an area with good vaccination coverage – Dans une zone où la couverture vaccinale est bonne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiate vaccination in the affected area, such as the village, district, town or city, or within 10–50 km of affected area (scale to be determined by several factors, such as population density and vaccination coverage) – Commencer la vaccination dans la zone touchée, par exemple le village, le district, ou la ville, ou dans un rayon de 10 à 50 km de la zone touchée (échelle à déterminer en fonction de plusieurs facteurs, comme la densité de population et la couverture vaccinale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Offer targeted vaccination to susceptible individuals or unvaccinated groups in the immediate area – Offrir une vaccination ciblée aux sujets sensibles ou aux groupes non vaccinés de la zone immédiate</li> <li>• Large-scale emergency vaccination or revaccination is not justified – La vaccination ou la revaccination d’urgence à grande échelle n’est pas justifiée</li> </ul>

<sup>a</sup> Although immunization coverage of 80% of the population has frequently been said to provide sufficient herd immunity to prevent or halt an epidemic, the necessary coverage may be higher or lower, depending on several conditions; the number of virus-infected vector mosquitoes in an area is critical. See: *Prevention and control of yellow fever in Africa*. Geneva, World Health Organization, 1986. – Bien qu’on ait souvent affirmé qu’une couverture vaccinale de 80% de la population permettrait d’obtenir une immunité collective suffisante pour prévenir ou arrêter une épidémie, il se peut que la couverture nécessaire soit plus élevée, ou au contraire plus faible en fonction des conditions qui règnent; le nombre de moustiques vecteurs infectés par le virus dans une zone donnée est essentiel. Voir: *Prévention et lutte contre la fièvre jaune en Afrique*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1986.

Case investigations and outbreak responses should be adapted to the local context (*Table 2*):

- a single, confirmed case of yellow fever is sufficient to identify a potential outbreak and justify planning for early investigation and intervention;
- information on vaccination coverage among different age groups is essential to determining an intervention strategy;
- if there is a cluster of probable cases, every effort must be made to rapidly identify the cause of the outbreak;
- the type and magnitude of response should be determined by high-quality field investigation and risk assessment, including rapid assessment of vaccination coverage and an entomological survey where feasible;
- a confirmed case in an unvaccinated urban population requires rapid intervention;
- the wider use of a community case definition for yellow fever (fever and jaundice) should be promoted during alerts;
- public education on the need to reduce artificial mosquito breeding sites (such as abandoned tyres and uncovered water containers) should be undertaken before the rainy season; however, global environmental vector control measures are not recommended for sporadic cases in rural areas;
- the effectiveness of vector control as an emergency measure during urban outbreaks should be reviewed and documented.

Laboratory capacity in the African region should be strengthened:

- national yellow fever laboratories should be supported in implementing additional diagnostic tests for flaviviruses where this is feasible;
- a laboratory quality-assurance programme should be put in place that includes validation of both positive and negative test results, proficiency testing, and quality-control systems for critical reagents;
- efforts should be made to preserve sera for further investigation of the epidemiology of flaviviruses and other causes of febrile jaundice in different areas where yellow fever is endemic.

It was agreed that although implementation of these recommendations will begin immediately, it will take time for full-scale implementation in participating countries. In the meantime, experiences should be closely monitored and documented. ■

Les études de cas et les ripostes apportées aux flambées doivent être adaptées au contexte local (*Tableau 2*):

- un seul cas confirmé de fièvre jaune suffit pour indiquer une flambée potentielle et justifie la planification d'une étude et d'une intervention précoces;
- des renseignements sur la couverture vaccinale dans les différentes classes d'âge sont essentiels pour arrêter une stratégie d'intervention;
- s'il existe un groupe de cas probables, on s'efforcera par tous les moyens d'identifier rapidement la cause de la flambée;
- le type et l'ampleur de la riposte à apporter doivent être déterminés par une étude de terrain et une évaluation du risque de qualité, notamment par l'évaluation rapide de la couverture vaccinale et une enquête entomologique lorsqu'elle est possible;
- un cas confirmé dans une population urbaine non vaccinée exige une intervention rapide;
- le recours accru à une définition du cas de fièvre jaune destinée à la communauté (fièvre et jaunisse) doit être favorisé au cours des alertes;
- la sensibilisation du public à la nécessité de réduire les gîtes larvaires artificiels des moustiques (tels que pneus abandonnés et récipients d'eau non couverts) doit être entreprise avant la saison des pluies; mais les mesures environnementales générales de lutte antivectorielle ne sont pas recommandées pour les cas sporadiques survenant en zone rurale;
- l'efficacité de la lutte antivectorielle en tant que mesure d'urgence au cours des flambées urbaines doit être analysée et documentée.

Les moyens de laboratoire dans la région Afrique doivent être renforcés:

- les laboratoires nationaux de la fièvre jaune doivent être soutenus pour pouvoir mettre en œuvre des épreuves diagnostiques supplémentaires de recherche des flavivirus lorsque c'est possible;
- un programme d'assurance qualité des laboratoires doit être mis en place. Il comprendra la validation des résultats d'examen positifs et négatifs, des tests de compétence et des systèmes de contrôle qualité pour les réactifs essentiels;
- des efforts doivent être faits pour conserver les sérums pour des analyses ultérieures portant sur l'épidémiologie des flavivirus et des autres causes d'ictère fébrile dans les différentes régions où la fièvre jaune est endémique.

Il a été convenu que s'il faut commencer à mettre en œuvre ces recommandations immédiatement, il faudra du temps pour qu'elles soient pleinement appliquées dans les pays participants. L'expérience acquise entre temps devra faire l'objet d'un suivi et être documentée. ■