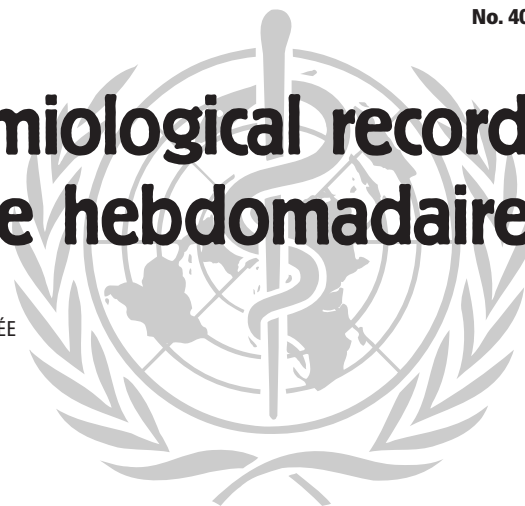


Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

3 OCTOBER 2003, 78th YEAR / 3 OCTOBRE 2003, 78^e ANNÉE

No. 40, 2003, 78, 349–360

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

Contents

- 349 Yellow fever vaccine
- 359 Meningitis: WHO appeals for funds
- 360 WHO websites on infectious diseases
- 360 International Health Regulations

Sommaire

- 349 Vaccin anti-amaril
- 359 Méningite: l'OMS lance un appel de fonds
- 360 Sites web de l'OMS sur les maladies infectieuses
- 360 Règlement sanitaire international

Yellow fever vaccine

WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to national programmes, but is not emphasized in these policy documents. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

Summary and conclusions

Yellow fever (YF) is a mosquito-borne, viral haemorrhagic fever that is endemic in tropical regions of Africa and South America. *Aedes aegypti* is the vector of YF virus in the urban human-to-human cycle of transmission, whereas in the jungle (forest, sylvatic) monkey-to-monkey – and accidentally monkey-to-human – cycle, several different mosquito species are involved. About 90% of an estimated 200 000 annual cases of YF occur in Africa, where outbreaks are common and where both the urban and the jungle type of transmission operate. In South America, the jungle type of YF predominates, either in individual cases or localized outbreaks. Sup-

Vaccin anti-amaril

Note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat qui l'appelle à conseiller les Etats Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement mises à jour sur les vaccins et associations de vaccins contre des maladies affectant la santé publique au niveau international. Ces notes concernent avant tout l'utilisation de vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles ne mettent pas l'accent sur la vaccination limitée telle qu'elle est pratiquée principalement dans le secteur privé et qui peut compléter utilement les programmes nationaux. Les notes d'information présentent de manière succincte les données fondamentales de base sur les différents vaccins et maladies et précisent la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial. Elles ont été examinées par une série d'experts de l'OMS et de l'extérieur, et s'adressent principalement aux responsables nationaux de la santé publique et aux responsables des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent aussi intéresser les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, les médecins et les revues scientifiques.

Résumé et conclusions

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale transmise par des moustiques, qui est endémique dans les zones tropicales de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. Dans le cycle de transmission interhumaine, le vecteur du virus amaril est *Aedes aegypti*, alors qu'en milieu selvatique, où le cycle de transmission est de singe à singe, avec accidentellement un cycle de singe à l'homme, plusieurs espèces de moustiques interviennent. Quelque 90% du nombre total de cas annuels de fièvre jaune – estimé à 200 000 – concernent l'Afrique où les flambées sont fréquentes et où l'on observe à la fois la transmission urbaine et selvatique. En Amérique du Sud, c'est la fièvre jaune selvatique qui prédomine et l'on observe

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

6.500 10.2003
ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

pression of *Ae. aegypti* in densely populated settlements may drastically reduce the number of YF cases, but mosquito control is impractical in thinly populated jungle districts. There is no specific antiviral treatment for the YF virus. A highly efficacious, live attenuated vaccine (17D) has been available for 60 years. One month following immunization, up to 99% of vaccinees show protective levels of neutralizing antibodies, and the immunity is likely to last for decades. Adverse events following YF vaccination are usually minor, although hypersensitivity to vaccine components may occasionally occur, and very rare cases of viral encephalitis or multiple organ failures have been reported. The rare adverse events should not deter the appropriate use of this highly valuable vaccine. In countries at risk¹ for YF, this vaccine is recommended for individual and outbreak prevention as well as outbreak control. The vaccine is also widely used for the protection of travellers to YF-endemic areas. Although there is no current shortage of YF vaccine at the global level, supplies may not be sufficient in the event of multiple large outbreaks in urban centres.

In countries at risk for YF, the use of the 17D vaccine is the main strategy recommended to rapidly build up YF immunity in the population at large. This prevention strategy has two components. The first component is the inclusion of the 17D vaccine in national childhood immunization programmes. For convenience and improved coverage, the YF vaccine should be administered simultaneously with the measles vaccine at approximately 9–12 months of age, but in a separate syringe and at a different injection site.

The second component is the implementation of mass preventive vaccination campaigns to protect susceptible older age groups. In the event of limited resources, assessment of the degree of risk can help prioritize areas for mass preventive campaigns.

During YF epidemics, outbreak response vaccination campaigns should be carried out with minimum delay in order to limit the spread of the disease. The occurrence of an epidemic reflects incomplete implementation of prevention strategies, which therefore need to be strengthened following the outbreak. Appropriate measures to control *Ae. aegypti* should accompany all efforts to improve immunization coverage.

YF vaccine should be offered to all travellers to and from at-risk areas, unless they belong to the group of individuals for whom YF vaccination is contraindicated. There is currently insufficient scientific evidence to support a change in the *International health regulations* for travellers to endemic areas demanding proof of valid YF vaccination within the preceding ten years. However, in at-risk countries, vaccination resources should be directed to ensuring good primary vaccination coverage rather than to providing booster doses.

soit des cas isolés ou des flambées locales. La suppression de *Ae. aegypti* dans les zones densément peuplées peut permettre une réduction considérable du nombre des cas, mais la lutte contre le moustique n'offre pas une solution pratique dans les zones selvatiques à faible densité de population. Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique. Par contre, un vaccin vivant atténué très efficace (17D) est disponible depuis 60 ans. Un mois après la vaccination, on observe chez 99% des vaccinés des titres protecteurs en anticorps neutralisants, et l'immunisation dure généralement plusieurs décennies. Les événements indésirables de la vaccination anti-marielle sont généralement mineurs, mais l'on observe parfois des cas d'hypersensibilité aux composants du vaccin ainsi que quelques cas très rares d'encéphalite virale ou de défaillance multiviscérales. Les événements indésirables, qui restent rares, ne doivent pas inciter à renoncer à un usage approprié de ce vaccin très utile. Dans les pays à risque de fièvre jaune¹, le vaccin est recommandé aussi bien pour les individus que pour prévenir et combattre les flambées. Il est également largement utilisé pour protéger les voyageurs qui se rendent dans des zones d'endémie. S'il n'y a pas actuellement de pénurie de vaccin anti-marielle au niveau mondial, les stocks pourraient ne pas être suffisants en cas de flambées importantes et multiples dans des centres urbains.

Dans les pays à risque de fièvre jaune, l'utilisation du vaccin 17D est la principale stratégie recommandée pour renforcer rapidement l'immunité anti-marielle dans la population en général. Cette stratégie comporte deux points, le premier consistant à intégrer le vaccin 17D au programme national de vaccination de l'enfant. Par commodité et pour améliorer la couverture, le vaccin anti-marielle doit être administré en même temps que le vaccin antirougeoleux, à environ 9-12 mois, mais avec une seringue distincte et dans un site d'injection distinct.

Quant au deuxième point de cette stratégie, il s'agit de la mise en œuvre de campagnes de vaccination préventive pour protéger les groupes réceptifs les plus âgés. En cas de ressources limitées, une évaluation du degré de risque peut aider à donner la priorité à certaines zones pour des campagnes de vaccination de masse.

Au cours d'une épidémie, des campagnes de vaccination doivent être menées sans retard afin de limiter la propagation. Une épidémie reflète une application incomplète des stratégies de prévention, qui doivent donc être renforcées. Des mesures appropriées de lutte contre *Ae. aegypti* doivent accompagner tous les efforts visant à améliorer la couverture vaccinale.

Le vaccin anti-marielle doit être proposé à tous les voyageurs à destination et en provenance d'une zone à risque, à moins qu'ils n'appartiennent à l'un des groupes d'individus pour lesquels la vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée. Les données scientifiques actuellement disponibles ne justifient pas une modification du *Règlement sanitaire international* en ce qui concerne la présentation d'une attestation de vaccination valable au cours des dix années précédentes pour les voyageurs qui se rendent dans les zones d'endémie. Toutefois, dans les pays à risque, les ressources doivent privilégier la couverture vaccinale par la primovaccination plutôt que l'administration de rappels.

¹ At risk for yellow fever is defined as areas where evidence for presence of the virus has been demonstrated and where ecological factors can support yellow fever virus transmission to man.

¹ On définit les zones à risque de fièvre jaune comme des zones où la preuve de la présence du virus a été faite et qui présentent des facteurs écologiques propices à la transmission du virus de la fièvre jaune à l'homme.

The various clinical presentations of YF may be mistaken for those of a number of other infectious diseases that occur in YF at-risk countries. This underscores the importance of having a sensitive, case-based YF surveillance system, supported by laboratory diagnostic facilities. The timely notification and investigation of patients with acute febrile illness and jaundice, with or without haemorrhagic manifestations, is recommended to increase the sensitivity of surveillance to detect the circulation of YF virus. The early detection of YF virus circulation would prompt timely implementation of outbreak response activities.

Improved surveillance and reporting of any potential adverse event following vaccination is recommended in order to correct any programmatic errors that may be involved and to facilitate improved understanding of the pathogenic mechanisms causing the recently described serious adverse events.

Mechanisms should be found to provide incentives for manufacturers of YF vaccine to sustain or increase their production capacity to ensure rapid delivery of sufficient quantities in the event of a major YF outbreak.

Background

Public health aspects

Yellow fever is a mosquito-borne, viral haemorrhagic fever that is endemic in tropical areas of Africa and South America, where it has caused outbreaks at irregular intervals for centuries. Like plague and cholera, YF is subject to control measures outlined in the *International health regulations*. WHO estimates that a total of 200 000 cases of YF occur each year, with about 30 000 deaths. More than 90% of YF cases occur in Africa, where over 500 million people live in the YF at-risk zone between 15° north and 15° south of the equator. Furthermore, YF is a significant risk to more than 3 million travellers who visit areas affected with YF each year.

Exposure of susceptible persons to bites from infected mosquitoes is the only significant mode of YF transmission. An urban and a jungle (forest, sylvatic) form of YF can be distinguished by differences in their respective transmission cycles. Urban YF, which frequently occurs as large outbreaks, is transmitted from infected to susceptible humans by *Ae. aegypti*, a mosquito species that breeds in the proximity of human habitats. The urban form of transmission is found mainly in Africa. The jungle form of YF is primarily an enzootic viral disease of non-human primates, but the various mosquito vectors involved may occasionally cause individual cases or small outbreaks of YF among humans in the forested savanna of Africa and in jungle areas of South America. As a result of high vector density, the risk of contracting YF is usually greatest towards the end of the rainy season and at the beginning of the dry season, particularly with the jungle type of transmission. The YF virus is maintained during the dry season by transovarial transmission in mosquitoes.

Since the beginning of the 1980s, the incidence of YF has increased dramatically, particularly in Africa. In Nigeria, more than 20 000 cases, notably in children, were reported in successive outbreaks between 1986 and 1994. The

Les différents tableaux cliniques de la fièvre jaune peuvent être confondus avec ceux de maladies infectieuses qui touchent les pays à risque de fièvre jaune. Il est donc important de disposer d'un système sensible de surveillance de la fièvre jaune fondé sur les cas, et appuyé par des moyens de diagnostic au laboratoire. Une modification en temps voulu et l'examen des patients souffrant de maladie fébrile aiguë ou d'ictère, avec ou sans manifestations hémorragiques, sont recommandés afin d'augmenter la sensibilité de la surveillance pour dépister la circulation du virus de la fièvre jaune. Le dépistage précoce de la circulation du virus de la fièvre jaune inciterait à la mise en place en temps voulu des activités de lutte contre les flambées.

Une amélioration de la surveillance et de la notification des manifestations indésirables potentielles suivant la vaccination est recommandée afin de corriger les erreurs de programme éventuelles et de faciliter une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques provoquant les événements indésirables graves récemment décrits.

Il faut trouver des moyens d'inciter les fabricants de vaccin anti-amaril à maintenir ou accroître leur capacité de production afin d'assurer un approvisionnement rapide de stocks de vaccin suffisants en cas de flambée majeure.

Données fondamentales

Aspects concernant la santé publique

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale transmise par des moustiques, qui est endémique dans les milieux tropicaux d'Afrique et d'Amérique du Sud, où depuis des siècles, elle provoque des flambées à des intervalles irréguliers. Tout comme la peste et le choléra, la fièvre jaune peut être combattue par les mesures décrites dans le *Règlement sanitaire international*. L'OMS estime que 200 000 cas de fièvre jaune surviennent chaque année, dont 30 000 sont mortels. Plus de 90% des cas touchent l'Afrique où plus de 500 millions de personnes vivent dans la zone à risque située entre 15° de latitude nord et 15° de latitude sud. La fièvre jaune constitue également un risque important pour plus de 3 millions de voyageurs qui se rendent chaque année dans les zones touchées.

L'exposition de sujets réceptifs aux piqûres de moustiques infectés est le seul mode de transmission significatif de la fièvre jaune. On distingue la forme urbaine de la forme selvatique de la maladie par les différences des cycles de transmission. La fièvre jaune urbaine, qui provoque souvent d'importantes flambées, est transmise d'un sujet infecté à un sujet réceptif par *Ae. aegypti*, une espèce de moustique qui se reproduit à proximité de l'habitat humain. La forme urbaine de transmission concerne principalement l'Afrique. La forme selvatique constitue avant tout une virose enzootique des primates non humains, mais les différents vecteurs moustiques concernés peuvent occasionnellement provoquer des cas humains isolés ou des flambées réduites dans la savane forestière africaine et dans les zones selvatiques sud-américaines. En raison de la forte densité vectorielle, le risque de fièvre jaune est généralement le plus élevé vers la fin de la saison des pluies et au début de la saison sèche, surtout en ce qui concerne la transmission le type selvatique. Le virus amaril se maintient au cours de la saison sèche par transmission transovarienne chez le moustique.

Depuis le début des années 80, l'incidence de la fièvre jaune a augmenté très fortement, surtout en Afrique. Au Nigéria, plus de 20 000 cas, surtout chez l'enfant, ont été notifiés lors de flambées successives entre 1986 et 1994. Dans ce pays, les flambées ont princi-

Nigerian outbreaks were mainly caused by urban-type YF, but small outbreaks due to the jungle transmission cycle are believed to cause thousands of YF cases in Africa each year. During outbreak periods in Africa, about 20–40% of the population in affected areas show serological evidence of YF infection. The ratio of infection to clinical illness was found to be 3.8:1 and 7.4:1 respectively, in two separate epidemics.

By 1940, successful vector control had resulted in the disappearance of urban YF in Argentina, Bolivia, Brazil, Ecuador, Panama, Paraguay, Peru and Uruguay. However, the urban vector (*Ae. aegypti*) was never eliminated in the Guyanas, Trinidad and Tobago and Venezuela. In recent years, reinfestation of *Ae. aegypti* resulted in the reappearance of urban YF in Bolivia, and, if the vector is re-established widely across South America, there is a significant threat of reappearance of urban YF on this continent. Jungle YF has a permanent enzootic cycle throughout the region encompassing the great river basins, and cases (generally a few hundred per year) have continued to occur annually in Brazil, Bolivia, Colombia, Ecuador, the Guyanas, Peru, Trinidad and Tobago and Venezuela. The reported national incidence figures concerning YF are believed to significantly underestimate the true incidence. In fact, during outbreak periods, about 1–3% of the population in affected regions of South America shows serological evidence of YF infection.

Whereas urban YF can be successfully eliminated by large-scale vaccination and measures to suppress *Ae. aegypti*, vaccination is the only means of controlling the jungle form. In Africa, *Ae. aegypti* is widespread in rural villages as well as in towns and cities, and vector control is therefore inefficient.

The pathogen and etiological diagnosis

Yellow fever virus is the prototype of the genus *Flavivirus*, which comprises about 70 different viruses, most of which are arthropod-borne. The core of the small (35–45 nm), enveloped YF virus contains a positive-sense, single-stranded RNA of 10 233 nucleotides, which encode three structural and eight non-structural proteins. The viral envelope protein plays an essential role in cell tropism, virulence and immunity, and mutations in the envelope gene may alter these functions. Based on sequence analysis, wild-type YF virus strains have been classified into at least seven genotypes: five in Africa and two in South America. The genotypic variation is not accompanied by antigenic differences across strains, and the 17D vaccine is therefore effective against all YF virus genotypes in both continents. Yellow fever virus can be inactivated by lipid solvents (ether, chloroform), heating at 56 °C for 30 minutes and with ultraviolet light.

Following a bite from an infected mosquito, YF virus first replicates at the site of inoculation and spreads from there to the local lymph nodes, liver, spleen, bone marrow and myocardium, but very rarely to the brain (i.e. viscerotropic rather than neurotropic affinity). The virus is present in the blood during the incubation period and early stage of illness at levels capable of infecting blood-feeding *Ae. aegypti*.

No commercial test is available for the laboratory diagnosis of YF, but WHO coordinates training and the provision of reagents for the Centers for Disease Control and Preven-

tionement été provoquées par le type urbain, mais l'on estime que de petites flambées dues au cycle de transmission selvatique provoquent chaque année en Afrique des milliers de cas de fièvre jaune. Au cours des périodes de flambées en Afrique, la sérologie révèle l'infection amarile chez 20 à 40% de la population des zones touchées. Le rapport observé entre le nombre de personnes infectées et le nombre de personnes cliniquement malades dans deux épidémies distinctes a respectivement été de 3,8:1 et de 7,4:1.

En 1940, la lutte antivectorielle a permis de faire disparaître la fièvre jaune urbaine en Argentine, en Bolivie, au Brésil, en Equateur, au Panama, au Paraguay, au Pérou et en Uruguay. Mais le vecteur urbain (*Ae. aegypti*) n'a jamais été éliminé dans les Guyanes, à la Trinité-et-Tobago et au Venezuela. Ces dernières années, la réinfestation de *Ae. aegypti* a entraîné une réapparition de la fièvre jaune urbaine en Bolivie et une large réimplantation du vecteur dans toute l'Amérique du Sud pourrait entraîner un risque considérable de réapparition de la forme urbaine sur ce continent. La forme selvatique dispose d'un cycle enzootique permanent dans la région, qui comprend de grands bassins fluviaux, et l'on a continué d'observer chaque année des cas au Brésil, en Bolivie, en Colombie, en Equateur, dans les Guyanes, au Pérou, à la Trinité-et-Togabo et au Venezuela (généralement quelques centaines par année). L'incidence nationale notifiée est généralement considérée comme bien inférieure à l'incidence réelle. En fait, au cours des flambées, la sérologie révèle l'infection amarile chez 1 à 3% de la population des zones touchées d'Amérique du Sud.

Si la fièvre jaune urbaine peut être éliminée par une vaccination à grande échelle et des mesures de lutte contre *Ae. aegypti*, la vaccination est le seul moyen de lutte contre la forme selvatique. En Afrique, *Ae. aegypti* est très répandu en milieu rural, au même titre que dans les villes, et la lutte antivectorielle n'est donc pas efficace.

L'agent pathogène et le diagnostic étiologique

Le virus de la fièvre jaune ou virus amaril est typique du genre *Flavivirus*, lequel comporte environ 70 virus différents, dont la plupart sont des arbovirus. Le nucléoïde de ce petit virus enveloppé (35–45 nm) contient un ARN monocaténaire positif de 10 233 nucléotides, qui code pour trois protéines structurales et huit protéines non structurales. La protéine de l'enveloppe virale joue un rôle capital dans le tropisme cellulaire, la virulence et l'immunité, et les mutations du gène d'enveloppe peuvent modifier ces fonctions. Le séquençage montre que les souches de virus amaril sauvage peuvent être classées en au moins sept génotypes: cinq sont observés en Afrique et deux en Amérique du Sud. La variation génotypique ne s'accompagne pas de variation antigénique et le vaccin préparé à partir de la souche 17D est par conséquent efficace contre tous les virus amarils, quel que soit leur génotype, sur les deux continents. Le virus amaril peut être inactivé par les solvants des lipides (éther, chloroforme), par chauffage à 56 °C pendant 30 minutes et par l'exposition au rayonnement ultraviolet.

Après piqûre par un moustique infecté, le virus commence par se multiplier au site d'inoculation puis migre vers les ganglions lymphatiques régionaux, le foie, la rate, la moelle osseuse et le myocarde, mais rarement vers l'encéphale (le virus est plus viscérotrope que neurotrope). Le virus est présent dans le sang pendant la période d'incubation et au début de la maladie, en nombre suffisant pour infester un moustique hématophage de l'espèce *Ae. aegypti*.

Il n'existe aucun test de diagnostic de la fièvre jaune dans le commerce, mais l'OMS assure, dans le cadre de son réseau de laboratoires pour la fièvre jaune, la formation et la fourniture de réactifs

tion (Atlanta, USA) capture IgM assay to the WHO Yellow Fever Laboratory Network. A single IgM-positive serum sample obtained in the absence of recent vaccination provides a presumptive YF diagnosis. As cross-reactions occur between the YF virus and other flaviviruses, it is recommended that all presumptive positive cases are confirmed by the regional reference laboratory (RRL) within seven days. The RRL has the capacity to confirm the positive result using a battery of methods, including testing with potentially cross-reacting antigens, virus isolation and polymerase chain reaction (PCR). In specialized laboratories, YF virus may be isolated by intracerebral inoculation of suckling mice, intrathoracic inoculation of mosquitoes or inoculation into cell cultures. PCR can also be used to detect the viral genome in clinical samples, including serum taken in the first month after onset of illness.

In emergency situations, WHO, through its network of Collaborating Centres for Arboviruses and Haemorrhagic Fevers, can organize diagnostic assistance to affected countries.

Immune response

Infection with YF virus is followed by a rapid immune response. IgM antibodies appear during the first week of illness, peak during the second week and decline over the next 1–2 months. Specific neutralizing antibodies, which are the principal mediators of protection, appear at the end of the first week and persist for many years. Neutralizing antibodies bind to epitopes on the viral envelope protein and interfere with both viral attachment to the host cell membrane and the subsequent internalization of the virus. Some non-structural viral proteins (NS1 and NS2) are associated with the infected host cell membrane, where they are targets for immune elimination. Antibodies to NS1 contribute to protective immunity by lysing infected cells, whereas NS3 is a target for cytotoxic T-cells. Wild-type YF virus induces lifelong protection against subsequent infection, but relatively little is known about the cellular responses in humans to infection by this virus. Previous infection with certain heterologous flaviviruses, in particular dengue virus, appears to modulate disease expression and severity of YF. Determination of the presence of neutralizing antibodies is the only useful test for immunity to YF.

Clinical features

Following a bite from an infected mosquito, the incubation period is approximately 3–6 days. This is followed by either subclinical infection, nonspecific illness, transient influenza-like disease, a febrile illness with jaundice or fatal haemorrhagic fever. Disease onset is typically abrupt and characterized by fever, chills, malaise, headache, lower back pain, generalized nausea and dizziness. Congestion of the conjunctiva and face, as well as relative bradycardia, is commonly found. In patients with a transient, non-icteric infection, the average duration of fever is 3–4 days, followed by complete recovery. However, in approximately 15% of cases, the disease progresses, with or without a brief (24–48 hours) remission, to a more severe form, with fever, vomiting, epigastric pain, jaundice, renal failure and haem-

pour la recherche des IgM par capture utilisée par les *Centers for Disease Control and Prevention* (Atlanta, États-Unis d'Amérique). Un seul échantillon de sérum positif pour la recherche des IgM, obtenu à distance d'une vaccination, permet de porter un diagnostic présomptif de fièvre jaune. Dans la mesure où des réactions croisées entre le virus de la fièvre jaune et d'autres flavivirus sont possibles, il est recommandé de confirmer dans un délai maximal de sept jours, tous les cas présumés positifs auprès du laboratoire régional de référence (LRR). Le LRR peut confirmer un résultat positif en utilisant une batterie de méthodes, notamment la recherche d'antigènes susceptibles de donner des réactions croisées, l'isolement du virus et la PCR (*polymerase chain reaction*). Dans les laboratoires spécialisés, le virus amaril peut être isolé par inoculation intracérébrale chez le souriceau à la mamelle, inoculation intrathoracique chez le moustique et inoculation en culture cellulaire. La PCR peut également être utilisée pour détecter la présence du génome viral dans les prélèvements cliniques, notamment les échantillons de sérum prélevés dans le mois qui suit le début de la maladie.

En situation d'urgence, l'OMS peut organiser une aide au diagnostic dans les pays touchés, grâce à son réseau de centres collaborateurs pour les arbovirus et les fièvres hémorragiques.

Réponse immunitaire

L'infection par le virus amaril est suivie d'une réponse immunitaire rapide. Les IgM apparaissent pendant la première semaine de la maladie, atteignent leur maximum au cours de la deuxième semaine, puis diminuent au cours des 1 à 2 mois suivants. Les anticorps neutralisants spécifiques, qui sont les principaux médiateurs de la protection, apparaissent à la fin de la première semaine et persistent plusieurs années. Les anticorps neutralisants se lient aux épitopes de la protéine d'enveloppe virale et interfèrent à la fois avec la fixation du virus à la membrane de la cellule hôte, et avec son internalisation. Certaines protéines virales non structurales (NS1 et NS2) sont associées à la membrane de la cellule hôte infectée, où elles constituent des cibles appropriées à l'élimination par le système immunitaire. Les anticorps dirigés contre la protéine NS1 contribuent à l'immunité protectrice en lysant les cellules infectées, tandis que la protéine NS3 est une cible pour les cellules T cytotoxiques. Le virus amaril de type sauvage suscite une protection définitive contre les infections ultérieures, mais les réponses cellulaires à l'infection par ce virus sont assez mal connues chez l'homme. Une infection antérieure par certains flavivirus hétérologues, le virus de la dengue notamment, semble moduler l'expression de la maladie et la gravité de la fièvre jaune. La mise en évidence des anticorps neutralisants est le seul test utile pour rechercher une immunité vis-à-vis de la fièvre jaune.

Tableau clinique

Après piqûre par un moustique infecté, la période d'incubation est d'environ 3 à 6 jours. Elle est suivie soit par une infection infraclinique, soit par un syndrome non spécifique, soit par une affection résolutive pseudogrippale, soit par une affection fébrile accompagnée d'ictère ou une fièvre hémorragique fatale. Le début de la maladie est classiquement brutal, avec un tableau caractéristique de fièvre, frissons, syndrome général, céphalées, douleurs lombosacrées, des nausées et vertiges. Conjonctives injectées et faciès vultueux ainsi que bradycardie modérée sont fréquemment observés. Dans les formes résolutes non ictériques, la durée moyenne de la fièvre est de 3 à 4 jours, et la guérison est complète. Cependant, chez environ 15% des cas, la maladie évolue avec ou sans brève période de rémission (24 à 48 heures), vers une forme plus grave, avec fièvre, vomissements, douleurs épigastriques, ictère, défaillance rénale et

orrhagic manifestations. The haemorrhagic manifestations are caused by reduced synthesis of clotting factors as well as by a consumptive coagulopathy. Encephalitis due to YF virus is exceedingly rare. About 20–50% of patients with hepato-renal failure die, in most cases 7–10 days after onset of disease. Case-fatality rates are highest among young children and the elderly. Patients surviving YF may experience prolonged weakness and fatigue, but healing of the liver and kidney injuries is usually complete. The specific pathogenic mechanisms involved in human YF remain poorly defined.

Justification for vaccine control

Yellow fever is a very serious disease and a major public health problem for hundreds of millions of people in large parts of tropical Africa and South America. Millions of travellers to at-risk areas are also at risk of YF infection. In recent years, there has been a dramatic increase in the number of YF cases. No drug treatment is available against YF virus, and mosquito control is impractical in areas of jungle-type transmission.

For unvaccinated individuals entering an area of epidemic activity in Africa, the risks of YF illness and death have been estimated at 1:267 and 1:1333, respectively, for a two-week trip, although the risks vary considerably according to the season. The corresponding figures for South America are likely to be 10 times lower.

Immunization is the single most effective means of obtaining protection against YF. For decades, a safe and effective 17D vaccine has been available and is recommended by WHO for large-scale use by residents of and visitors to at-risk countries. This live attenuated vaccine provides long-lasting protection after one injection and its routine use in children in at-risk countries has a favourable cost-benefit ratio. Furthermore, a valid certificate of vaccination is required under the *International health regulations* for entry into most YF-endemic countries or for travel from endemic countries to countries at risk for introduction of YF virus.

Yellow fever vaccine

The yellow fever 17D vaccine is the only commercially available vaccine against YF. The vaccine is based on a wild-type YF virus (the Asibi strain) isolated in Ghana in 1927 and attenuated by serial passages, principally in chicken embryo tissue culture. Numerous mutations in the viral structural and non-structural genes have resulted in the attenuated variant 17D. This attenuated vaccine virus exists in the two sub-strains (17D-204 and 17DD), which share 99.9% sequence homology. Nucleotide sequencing has shown differences between the wild-type Asibi strain and the attenuated sub-strains affecting 20 amino acids. Many of the substitutions involve the envelope protein, and the resulting phenotypic changes make the sub-types non-transmissible by mosquitoes.

The 17D-204 and 17DD sub-strains are both used in vaccines and produced in embryonated chicken eggs in several countries. The production procedures include testing of both primary and secondary seed lots for viscerotropic and neurotropic activity.

manifestations hémorragiques. Celles-ci sont dues à la fois à une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation et à une coagulopathie de consommation. Le virus de la fièvre jaune est très rarement à l'origine d'une encéphalite. Environ 20-50% des patients atteints d'insuffisance hépato-rénale décèdent, le plus souvent dans les 7-10 jours qui suivent le début de la maladie. C'est chez l'enfant et la personne âgée que le taux de létalité est le plus élevé. Quand le patient survit à la fièvre jaune, la convalescence peut s'accompagner d'une asthénie prolongée mais la guérison des lésions hépatiques et rénales est en général complète. Les mécanismes pathogéniques spécifiques de la fièvre jaune humaine restent mal connus.

Justification de la lutte anti-amarile par la vaccination

La fièvre jaune est une maladie très grave et un problème de santé publique majeur pour des centaines de millions de personnes habitant des zones étendues de l'Afrique tropicale et de l'Amérique du Sud. Des millions de voyageurs se rendant dans les zones à risque sont également exposés au risque d'infection par le virus amaril. Le nombre de cas de fièvre jaune a considérablement augmenté ces dernières années. Il n'existe aucun traitement médicamenteux contre le virus amaril, et la lutte antivectorielle n'est pas applicable dans les régions où la transmission est de type selvatique.

Le sujet non vacciné qui pénètre en zone d'activité épidémique en Afrique a un risque de fièvre jaune ou de décès estimé respectivement à 1:267 et 1:1333 pour un séjour de deux semaines; le risque varie cependant considérablement avec la saison. Les chiffres correspondants pour l'Amérique du Sud seraient environ 10 fois inférieurs.

La vaccination est le seul moyen efficace de se protéger contre la fièvre jaune. Il existe depuis des dizaines d'années un vaccin utilisant la souche 17D, sûr et efficace, recommandé par l'OMS pour la vaccination de masse des résidents et des voyageurs dans le pays à risque. Ce vaccin vivant atténué confère une protection durable après une seule injection, et en vaccination systématique chez l'enfant des pays d'endémie son rapport coût/avantage est intéressant. En outre, un certificat de vaccination en cours de validité est exigé par le *Règlement sanitaire international* à l'entrée de la plupart des pays à risque ou en cas de voyage d'un pays d'endémie vers un pays dépourvu d'endémie où existe un risque d'introduction du virus amaril.

Le vaccin anti-amaril

Le vaccin anti-amaril 17D est le seul vaccin existant dans le commerce contre la fièvre jaune. Le vaccin est fabriqué à partir d'un virus amaril de type sauvage (souche Asibi) isolé au Ghana en 1927 et atténué par passages en série, essentiellement en culture de tissus d'embryon de poulet. Les nombreuses mutations des gènes de structure et des gènes non structuraux ont abouti au variant atténué 17D. Ce virus vaccinal atténué existe sous deux formes, les sous-souches 17D-204 et 17DD, dont les séquences sont homologues à 99,9%. Le séquençage des nucléotides a mis en évidence des différences entre la souche Asibi de type sauvage et les sous-souches atténuées portant sur 20 acides aminés. Nombre de ces substitutions touchent la protéine d'enveloppe et les modifications phénotypiques qui en résultent rendent ces sous-types non transmissibles par les moustiques.

Les sous-souches 17D-204 et 17DD sont toutes les deux utilisées comme souches vaccinales et cultivées dans plusieurs pays sur œuf de poule embryonné pour produire le vaccin. La production comporte un test de détermination du viscérotropisme et du neurotropisme des lots de semence primaire et secondaire.

The YF vaccine is given as a single subcutaneous or intramuscular injection (0.5 ml per dose), although the subcutaneous route is preferred. According to current WHO requirements, a YF vaccine that has been held at 37 °C for 14 days must (i) maintain the minimal potency of >1000 MLD₅₀ per dose and (ii) show a mean loss of titre <1 log 10 MLD₅₀. These requirements necessitate the addition of stabilizers such as sorbitol and gelatin. The lyophilized vaccine requires proper storage under cold-chain conditions, and reconstituted vaccine must be kept on ice and used within six hours.

Effectiveness. Protective levels of neutralizing antibodies (log neutralization index of at least 0.7) are found in 90% of vaccinees within 10 days and in 99% within 30 days. In most cases, protection appears to last for 30–35 years or more. Since there is no interference between YF vaccine and other vaccines, YF vaccine may be administered simultaneously, but in different syringes and at different sites, with the following vaccines: measles, polio (oral polio vaccine), diphtheria–tetanus–pertussis, hepatitis B, hepatitis A, oral cholera and oral or parenteral typhoid. When not given simultaneously, live vaccines should be administered at least one month before or one month after the YF vaccination. This recommendation is based on the assumption that interference released in response to the first vaccine may have a temporary inhibitory effect on other live virus vaccines.

Safety. About 400 million doses of YF vaccine have been administered worldwide with an excellent record of safety, although mild systemic reactions such as headache, myalgia, malaise and weakness occur during the first few days after vaccination in 10–30% of vaccinees. Severe adverse reactions are extremely rare, but when they do occur infants (encephalitis) and the elderly (multiple-organ failure) seem more susceptible than the YF-vaccinated population at large. Three distinct types of serious adverse reactions to the 17D vaccine have been described:

1. *Hypersensitivity reactions.* The rate of serious allergic reactions, particularly those of anaphylactic reactions, is very low. However, the vaccine is produced in embryonated chicken eggs and is contraindicated for persons with a history of oral egg intolerance or strong allergic reactions to egg-based products. In persons without egg allergy, systemic allergic reactions are known to occur, although very rarely. Sensitivity to gelatin, which is commonly used to stabilize the vaccine, may explain at least some of these cases.

2. *Vaccine-associated neurotropic disease.* Since 1945, a total of at least 26 cases of proven or probable post-vaccinal encephalitis have been reported, of whom 16 were infants aged under 7 months. Of these 26 patients, 24 recovered without sequelae. Vaccine virus obtained from the brain of one fatal case in a 3-year-old child showed mutations in the envelope gene of the virus and increased neurovirulence in animal studies. It is unknown whether the other cases were caused by similar mutations of the vaccine strains. The other fatality was in an HIV-infected adult patient who was immunosuppressed.

Le vaccin anti-amaril est administré en une seule injection, sous-cutanée ou intramusculaire (0,5 ml par dose); on préfère toutefois la voie sous-cutanée. D'après les normes actuelles de l'OMS, un vaccin anti-amaril conservé à 37 °C pendant 14 jours doit avoir les propriétés suivantes: i) avoir conservé une activité minimale >1000 DL₅₀ pour la souris et ii) montrer une perte moyenne du titre <1 log 10 DL₅₀. Pour être respectées ces normes exigent l'addition de stabilisants, sorbitol et gélatine par exemple. Le vaccin lyophilisé doit être conservé conformément aux exigences de la chaîne du froid, et, une fois reconstitué, être maintenu dans la glace et utilisé dans les six heures.

Efficacité. On observe chez 90% des vaccinés dans les 10 jours qui suivent la vaccination et chez 99% des vaccinés dans les 30 jours de la vaccination des titres protecteurs en anticorps neutralisants (logarithme de l'indice de neutralisation d'au moins 0,7). Dans la plupart des cas, la protection semble avoir une durée de 30-35 ans, voire plus. Dans la mesure où il n'y a pas d'interférence entre le vaccin anti-amaril et les autres vaccins, celui-ci peut être administré en même temps, mais avec une autre seringue et en un site d'injection différent, que le vaccin contre la rougeole, la poliomyélite (vaccin antipoliomyélitique oral), la diphtérie-tétanos-coqueluche, l'hépatite B, l'hépatite A, le vaccin anticholérique oral et le vaccin antityphoïdique oral ou parentéral. S'ils ne sont pas administrés simultanément, les vaccins vivants seront administrés au moins un mois avant ou après la vaccination anti-amarile. Cette recommandation s'appuie sur l'hypothèse que l'interféron libéré en réponse à la première vaccination, pourrait avoir un effet inhibiteur temporaire sur les autres vaccins à virus vivant.

Innocuité. 400 millions de doses de vaccin anti-amaril ont été administrées dans le monde avec une excellente sécurité, même si des réactions générales bénignes ont lieu dans les premiers jours qui suivent la vaccination chez 10-30% des vaccinés: céphalées, myalgies, syndrome général et asthénie. Les réactions indésirables sévères sont extrêmement rares, mais lorsqu'elles surviennent, le nourrisson (encéphalite) et la personne âgée (défaillance multiviscérale) apparaissent plus sensibles que la population générale vaccinée contre le virus amaril. Trois types distincts de réactions indésirables graves au vaccin 17D ont été décrits:

1. *Réactions d'hypersensibilité.* La fréquence des réactions allergiques graves, des réactions anaphylactiques en particulier, est très faible. Cependant, le vaccin est produit par culture sur œuf de poule embryonné et il est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'intolérance orale à l'œuf ou de réaction allergique forte aux produits à base d'œuf. En cas d'allergie aux protéines de l'œuf, la survenue de réactions d'allergie généralisées est possible, bien que très rare. La sensibilité à la gélatine, fréquemment utilisée comme stabilisant du vaccin, peut expliquer au moins un certain nombre de ces cas.

2. *Maladie postvaccinale neurotrophe.* Depuis 1945, on connaît au total 26 cas au moins d'encéphalite postvaccinale prouvés ou probables, dont 16 chez des nourrissons de moins de 7 mois. Parmi ces 26 patients, 24 ont guéri sans séquelle. Le virus vaccinal isolé à partir de l'encéphale d'un cas fatal survenu chez un enfant de 3 ans était porteur de mutations du gène d'enveloppe du virus et une augmentation de sa neurovirulence a été mise en évidence dans les études chez l'animal. On ignore si les autres cas sont dus à des mutations comparables de la souche vaccinale. Un autre cas fatal est survenu chez un adulte immunodéprimé infecté par le VIH.

3. *Vaccine-associated viscerotropic disease.* During 1996–2001, 7 cases of YF vaccine-associated viscerotropic disease (including 6 deaths) occurred in Australia (1 case), Brazil (2 cases) and the United States (4 cases). Subsequently, 11 additional suspected or probable cases (including 2 deaths) have been reported from different countries. During 1996–2001, approximately 150 million doses of the vaccine were administered worldwide, of which 54 million doses were given in Brazil, where 2 cases of vaccine-associated viscerotropic disease were identified. Careful investigation of the first 7 cases reported suggested that an atypical host response, rather than genomic instability of the attenuated vaccine virus, caused the serious reactions. The risk of YF vaccine-associated viscerotropic disease appears to be limited to the first immunization against YF. The frequency of such reactions remains uncertain, although estimates based on Brazilian experience (including routine childhood immunization) indicate a risk in the order of 1 per 10 million doses. Comparative risk estimates from the United States (mainly protection of adult travellers) are 1 per 200 000–300 000 doses and 1 per 40 000–50 000 doses for vaccinees above 60 years of age.

Indications for YF vaccine

All persons aged 9 months or older and living in YF at-risk areas should receive YF vaccine. Highest priority should be given to those persons most likely to be exposed, such as forestry and agricultural workers, and to those living in villages or towns with a history of previous outbreaks. Immigrants to such regions from non-endemic areas should also be vaccinated against YF. During YF outbreaks, mass immunization should be instituted at the earliest possible stage and according to locally defined priorities. Travellers should be vaccinated at least 10 days before arrival in the at risk area.

Contraindications to YF vaccination

The vaccine is contraindicated in children aged under 6 months and is not recommended for those aged 6–8 months, except during epidemics when the risk of YF virus transmission may be very high. It is also contraindicated for persons with severe allergy to egg and for severely immunocompromised persons. On theoretical grounds, the 17D vaccine is not recommended during pregnancy. However, pregnant women may be vaccinated during epidemics when the risk of YFV transmission may be very high.

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

- meet the quality requirements as defined in the current WHO policy statement on vaccine quality;
- be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations;
- if intended for infants or young children, be easily adapted to the schedules and timing of national childhood immunization programmes;
- not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously;
- be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity;

3. *Maladie postvaccinale viscérotrope.* De 1996 à 2001, on a observé 7 cas de maladie viscérotrope associées au vaccin antiamaril (dont 6 décès), 1 en Australie, 2 au Brésil et 4 aux Etats-Unis d'Amérique. Par la suite, 11 autres cas probables ou présumés (dont deux décès) ont été signalés dans différents pays. De 1996 à 2001, environ 150 millions de doses de vaccin ont été administrées dans le monde, dont 54 millions au Brésil, où 2 cas de maladie postvaccinale viscérotrope ont été identifiés. Une investigation soignée de ces 7 premiers cas signalés donne à penser que la gravité des réactions est due à une réponse atypique de l'hôte plutôt qu'à une instabilité génomique du virus vaccinal atténué. Le risque de maladie viscérotrope associé au vaccin antiamaril semble être limité à la première injection du vaccin. La fréquence de ces réactions reste mal connue; d'après les estimations reposant sur l'expérience brésilienne (y compris la vaccination systématique de l'enfant) le risque serait de l'ordre de 1 pour 10 millions de doses. Les estimations comparatives du risque à partir des données des Etats-Unis d'Amérique (protection des voyageurs adultes essentiellement) sont de 1 pour 200 000–300 000 doses et de 1 pour 40 000–50 000 doses chez les personnes vaccinées ayant plus de 60 ans.

Indications concernant le vaccin antiamaril

Toute personne âgée de neuf mois ou plus, vivant dans une zone à risque, doit être vaccinée. La priorité doit être donnée aux personnes dont le risque d'exposition est le plus élevé, par exemple les travailleurs forestiers et agricoles et la population des villages ou des villes touchés par de précédentes flambées. Les immigrants provenant de zones indemnes doivent également être vaccinés. Pendant une flambée la vaccination de masse doit être pratiquée le plus rapidement possible selon des priorités définies localement. Le voyageur doit être vacciné au moins 10 jours avant son arrivée dans une zone à risque.

Contre-indications à la vaccination

Le vaccin est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 6 mois et il n'est pas recommandé entre 6 à 8 mois, sauf pendant des épidémies où le risque de transmission du virus peut être très élevé. La vaccination est également contre-indiquée en cas d'allergie grave à l'œuf et chez les sujets gravement immunodéprimés. Le vaccin 17D n'est théoriquement pas recommandé pendant la grossesse, mais la femme enceinte peut être vaccinée en cas d'épidémie lorsque le risque de transmission est très élevé.

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à un usage à grande échelle aux fins de la santé publique doivent:

- répondre aux exigences concernant la qualité définies dans la déclaration actuelle de l'OMS sur la qualité des vaccins;
- être sûrs et avoir un effet considérable contre la maladie dans toutes les populations cibles;
- s'ils sont destinés au nourrisson ou au jeune enfant, être facilement adaptés au calendrier des programmes nationaux de vaccination de l'enfant;
- ne pas perturber gravement la réponse immunitaire aux autres vaccins donnés en même temps;
- être formulés de façon à tenir compte des contraintes techniques courantes, par exemple en ce qui concerne la réfrigération et la capacité de stockage;

- be appropriately priced for different markets.

WHO position on yellow fever vaccine

In 1988, the joint United Nations Children's Fund/WHO Technical Group on Immunization in Africa recommended that countries at risk for YF incorporate the 17D vaccine into their national immunization programme. Unfortunately, in most at-risk African countries, routine YF vaccination coverage remains low. In the at-risk countries of South America, YF vaccination has been used for decades, although national coverage and immunization strategies vary considerably. Coverage rates of more than 70% have been achieved in enzootic areas of Brazil and Bolivia whereas coverage of only about 30% has been reached in some other endemic areas.

The recent increase in YF incidence both in Africa and in areas of Latin America, where the disease had been under control for centuries, is alarming, particularly since the tools to prevent YF outbreaks are well known, safe and of documented effectiveness. When promoting increased use of YF vaccine in at risk areas, the outstanding safety and effectiveness profile, the long duration of protection and the cost-effectiveness of the 17D vaccine should continue to be emphasized. However, recent reports of severe, but very rare, vaccine-associated adverse events highlight the importance of careful post-licensure surveillance, even for well established vaccines. Enhanced surveillance of such events and careful molecular analyses of the 17D strains isolated from potential new cases as well as from the actual vaccine batches should contribute to the understanding of the pathogenetic mechanisms involved.

In countries at risk of YF, YF vaccine is recommended for use in all children aged at least 9–12 months of age. In addition, preventive vaccination of older children and adults is recommended in at risk areas. Vaccination for YF is also recommended for travellers aged above 9 months who plan to visit areas at risk for YF. Contraindications against YF vaccination include age less than 6 months, severe hypersensitivity to egg antigens and severe immunodeficiency. Whereas it is relatively easy to avoid immunization of the first two categories, the principal contraindications against immunization during pregnancy and in severe immunodeficiency cause significant practical problems. Fortunately, the few published cases of congenital infection caused by 17D have not been associated with fetal abnormalities. Similarly, no adverse events occurred in a small study of HIV-infected children with low CD4+ counts who received the vaccine. These observations are important considering the likelihood that many pregnant women and HIV-positive individuals, including children, will be immunized inadvertently during large-scale immunization activities in at-risk countries.

For international travellers, where laboratory and other resources are available, YF vaccination may be offered to asymptomatic HIV-infected persons with CD4+ counts above 200 cells/mm³ who require vaccination for unavoidable travel. Individual expert assessments are required before YF vaccination may be offered to persons taking high-dose corticosteroids or antineoplastic drugs. If possible,

- pouvoir être achetés à des prix appropriés pour différents marchés.

Position de l'OMS concernant le vaccin de la fièvre jaune

En 1988, le Groupe technique commun UNICEF/OMS sur la vaccination en Afrique a recommandé l'intégration du vaccin 17D au programme national de vaccination des pays à risque. Malheureusement, dans la plupart des pays africains à risque, la couverture vaccinale anti-amarile systématique reste faible. Dans les pays d'endémie sud-américains la vaccination anti-amarile est utilisée depuis des décennies mais la couverture et les stratégies de vaccination nationales varient considérablement. Des taux de couverture de plus de 70% ont été atteints en Bolivie et au Brésil dans les zones enzootiques, alors qu'ailleurs, on ne dépasse pas 30% environ.

L'incidence accrue observée récemment en Afrique et dans certaines parties d'Amérique latine où la maladie était maîtrisée depuis des siècles est d'autant plus alarmante que les outils permettant d'éviter les flambées sont bien connus, sûrs et efficaces. Pour promouvoir l'usage accru du vaccin dans les zones à risque, il faut continuer de mettre l'accent sur l'innocuité et l'efficacité remarquables, la durée de protection très longue et le rapport coût/efficacité très favorable du vaccin 17D. Toutefois, certaines informations faisant état d'événements indésirables graves mais très rares associés au vaccin soulignent bien l'importance de la pharmacovigilance, même dans le cas de vaccins bien établis. Une surveillance accrue de ces événements et des analyses moléculaires approfondies des souches 17D isolées chez les nouveaux cas suspects, de même que sur les lots de vaccins, devrait aider à mieux comprendre les mécanismes pathogéniques.

Dans les pays à risque de fièvre jaune, la vaccination anti-amarile est recommandée chez tout enfant âgé d'au moins 9 à 12 mois. En outre, des campagnes de vaccination préventives chez l'enfant plus âgé et l'adulte sont recommandées dans les zones à risque. La vaccination est également recommandée chez les personnes âgées de plus de 9 mois qui ont l'intention de se rendre dans une zone à risque. Les contre-indications à la vaccination concernent notamment l'enfant de moins de 6 mois, les cas d'hypersensibilité aux antigènes de l'œuf et les sujets gravement immunodéprimés. S'il est relativement facile d'éviter la vaccination des deux premières catégories, les principales contre-indications de la vaccination pendant la grossesse et en cas d'immunodéficience grave posent d'importants problèmes pratiques. Fort heureusement, les quelques cas publiés d'infection congénitale provoquée par le 17D n'ont pas été associés à des anomalies fœtales. De même, aucun événement indésirable n'a été mis en lumière dans le cadre d'une étude restreinte sur la vaccination d'enfants infectés par le VIH, ayant une numération basse de CD4+. Ces observations sont importantes compte tenu du fait que de nombreuses femmes enceintes et de nombreux VIH-positifs, et notamment des enfants, seront vaccinés accidentellement dans le cadre d'activités de vaccination à grande échelle dans les pays à risque.

Dans le cas des voyageurs internationaux, on peut, lorsqu'on dispose de moyens de laboratoire et d'autres ressources, proposer le vaccin à des personnes infectées par le VIH asymptomatique dont la numération CD4+ dépasse 200 par mm³ qui ont besoin d'une vaccination pour un voyage auquel ils ne peuvent se soustraire. Une évaluation par un spécialiste s'impose avant que la vaccination ne soit proposée à des personnes prenant d'importantes doses de cor-

tests should be performed to ensure that protective levels of neutralizing antibodies have been achieved, as primary vaccination failure is common in immunodeficient individuals.

According to the *International health regulations* and the *WHO International certificate of vaccination*, a booster dose of YF vaccine is required every 10 years. However, in most cases, the duration of protection following the first dose of YF vaccine seems to be at least 30–35 years and possibly lifelong. For this reason, it has been proposed to limit vaccination against YF to a single dose. In order to clarify this matter, WHO organized a consultation with a group of YF experts in March 2003. This group reviewed relevant literature and available data and concluded that, at present, the evidence for protective immunity beyond 10 years was insufficient to justify a change in the current YF vaccination policy for international travellers. However, in at-risk countries, vaccination resources should be directed to ensuring good primary vaccination coverage rather than to providing booster doses. For the purposes of international travel, only YF vaccinations performed at nationally authorized YF vaccination sites and using WHO pre-qualified YF vaccines may be entered into the International Certificate of Vaccination. Each year, 9 million travellers from areas not at risk travel to YF at-risk countries in Africa and South America, and at least 3 million of these persons may visit regions where YF transmission is ongoing. Estimates from the United States indicate that only 10–30% of such travellers have been vaccinated against YF. On the other hand, the number of imported cases to non-endemic regions is remarkably low, probably indicating that the percentage of vaccinated persons is considerably higher among those visiting the most YF-affected areas. Given the very rare, but potentially severe, adverse effects, YF vaccine for travellers should be administered on strict indications only, particularly in the elderly. Restriction of YF vaccination to authorized centres is likely to promote the appropriate use of YF vaccine.

A serious international shortage of the vaccine was demonstrated in connection with the YF outbreak in Guinea in 2000. Concerned international organizations have agreed to build up an emergency stockpile of YF vaccine that should be retained for outbreak response in Africa and South America. A stockpile of 6 million doses is now reserved for this purpose. Mechanisms should be found to provide incentives for manufacturers of YF vaccine to sustain or increase their production capacity to ensure rapid delivery of sufficient quantities in the event of a major YF outbreak.

Stockpiling of vaccine for emergency use is necessary but does not solve the underlying problem. To avoid devastating outbreaks of YF in the future, YF vaccine must be fully introduced into well functioning childhood vaccination programmes. In addition, childhood vaccination should be combined with pre-emptive YF vaccination campaigns in at-risk areas, and in urban areas control efforts directed against *Ae. aegypti* should be increased. In areas of predominantly jungle-type transmission, YF vaccination of persons belonging to the high-risk groups is strongly recommended.

In most countries, YF occurs in remote regions where human and technical resources are limited. For this reason, annual reports on the incidence of YF greatly underesti-

ticoïdes ou des antitumoraux. Si possible, des tests doivent être effectués pour vérifier que les titres protecteurs en anticorps neutralisants ont été atteints car l'échec de la primovaccination est fréquent chez les sujets immunodéprimés.

Le *Règlement sanitaire international* et le *Certificat international de vaccination de l'OMS* prévoient qu'un rappel de vaccination s'impose tous les 10 ans. Toutefois, dans la plupart des cas, la durée de la protection après l'administration de la première dose de vaccin semble être d'au moins 30 à 35 ans, voire pour le reste de la vie. Pour cette raison, il a été proposé de limiter la vaccination anti-mariée à une dose unique. Afin de clarifier la question, l'OMS a organisé une consultation avec un groupe d'experts de la fièvre jaune en mars 2003. Le groupe a fait le point sur la littérature et les données disponibles, et a conclu qu'à l'heure actuelle les éléments concernant l'immunité protectrice au-delà de 10 ans étaient insuffisants pour justifier une modification de la politique de vaccination actuellement applicable aux voyageurs internationaux. Toutefois, dans les pays à risque, les ressources doivent viser à assurer une bonne couverture par la primovaccination plutôt qu'à administrer des rappels. Aux fins des voyages internationaux, seules les vaccinations effectuées dans des centres de vaccination autorisés sur le plan national utilisant des vaccins présélectionnés de l'OMS peuvent être inscrites sur le certificat international de vaccination. Chaque année, 9 millions de voyageurs de zones indemnes se rendent dans des pays à risque en Afrique et en Amérique du Sud, et au moins 3 millions de ces personnes se rendent dans des régions à transmission de la fièvre jaune. Les estimations aux Etats-Unis indiquent que 10 à 30% seulement de ces voyageurs ont été vaccinés contre la fièvre jaune. En revanche, le nombre de cas importés dans des zones exemptes de l'endémie reste remarquablement faible, ce qui indique probablement que le pourcentage de vaccinés est considérablement plus élevé chez les personnes se rendant dans les zones les plus touchées. Etant donné le caractère très rare mais potentiellement grave des effets indésirables, le vaccin anti-mariée ne doit être administré aux voyageurs que selon des indications strictes, notamment en ce qui concerne les personnes âgées. La restriction de la vaccination aux centres autorisés devrait promouvoir l'usage approprié du vaccin.

Une grave pénurie internationale du vaccin est apparue lors de la flambée de fièvre jaune en Guinée, en 2000. Les organisations internationales concernées ont convenu de constituer des stocks d'urgence de vaccin, devant être maintenus pour faire face à des flambées en Afrique et en Amérique du Sud. Des stocks de 6 millions de doses sont actuellement maintenus à cette fin. On devrait trouver des moyens d'inciter les fabricants de vaccins à maintenir ou accroître leur capacité de production afin d'assurer un approvisionnement rapide de quantités de vaccins suffisantes en cas de flambée majeure.

Le stockage du vaccin à des fins d'urgence s'impose, mais ne résout pas le problème sous-jacent. Pour éviter des flambées dévastatrices de fièvre jaune à l'avenir, le vaccin doit être entièrement intégré aux programmes de vaccination de l'enfant qui donnent satisfaction. D'autre part, dans les zones à risque, la vaccination de l'enfant doit être associée avec des campagnes de rattrapage préventives et, en milieu urbain, des efforts de lutte accrue devraient être menés contre *Ae. aegypti*. Dans les zones à transmission avant tout selvatique, la vaccination des sujets appartenant aux groupes à hauts risques est fortement recommandée.

Dans la plupart des pays, la fièvre jaune survient dans des zones reculées où les ressources humaines et techniques sont limitées. C'est pour cela que des rapports annuels sur l'incidence de la mala-

mate the true burden disease. WHO recognizes the urgent need for improved surveillance of YF in at-risk countries. In terms of clinical presentation, however, individual cases of YF may not be differentiated easily from other haemorrhagic fevers or from diseases such as malaria, influenza and typhoid fever, all of which occur in countries endemic for YF. There is therefore an urgent need for rapid laboratory confirmation of diagnosis in clinically suspected cases. WHO recommends extended use of the filter-paper method for blood collection because it improves safety of the procedure and simplifies both collection and transportation of the samples. Dried blood on filter-paper allows testing for PCR products as well as for YF virus-specific IgM. ■

New, affordable vaccine stops meningitis – now WHO appeals for funds

An inexpensive new meningitis vaccine has been made available in record time and, on 25 September 2003, WHO issued an appeal for the funds to buy millions of doses of the vaccine before the start of the meningitis season.

Each year, meningitis sweeps across sub-Saharan Africa, with outbreaks sometimes involving 100 000 people or more. Vaccination is the only effective public health weapon to combat these outbreaks. Two years ago, however, those battling the disease suffered an enormous setback with the emergence of the W135 strain, for which no affordable vaccine existed. The response was the development by GlaxoSmithKline, in record time, of a new vaccine specifically for these outbreaks. It is being made available to WHO at reduced cost, to allow the building of an emergency response stockpile for African countries. Funds are now urgently needed for production of the new vaccine before the next wave of meningitis begins. Production constraints mean that funds to purchase 6 million doses must be found within days.

This is an urgent public health situation – one that forces quick action. If the appeal is successful, enormous suffering can be prevented, lives saved, and hope given to tens of thousands of people who live in the direct path of this disease.

Every year, the disease ravages people living in Africa's "meningitis belt" – a swathe stretching from Ethiopia to Senegal and with a population of 350 million. At least 10% of those infected die, and many others are left permanently disabled. The new threat – strain W135 – exploded in Burkina Faso in 2002, striking more than 13 000 people and killing at least 1500.

With the emergence of W135 as a major threat, WHO went to work with GlaxoSmithKline, and later with the Bill & Melinda Gates Foundation, to develop, test, and license a new vaccine. That work is now done, and meningitis, even in its newest and most threatening form, can be slowed significantly if there is money to buy the vaccine.

However, the tragedy of meningitis will be compounded if this new vaccine cannot be made available to those who need it most.

die ont tendance à sous-estimer fortement la charge réelle de morbidité. L'OMS reconnaît la nécessité d'améliorer d'urgence la surveillance dans les pays à risque. Toutefois, en ce qui concerne la présentation clinique, il n'est pas facile de différencier les cas individuels des cas d'autres fièvres hémorragiques ou de maladies telles que le paludisme, la grippe et la fièvre typhoïde qui, toutes, touchent les pays à risque. Il est donc urgent de disposer de moyens permettant de confirmer rapidement au laboratoire le diagnostic chez des cas suspects cliniques. L'OMS recommande un plus large usage de la méthode du confetti pour recueillir les prélèvements de sang car elle améliore la sécurité et simplifie à la fois la recueil et le transport des prélèvements. Les confettis permettent de pratiquer la PCR et la recherche des IgM spécifiques du virus amaril. ■

Un nouveau vaccin d'un prix abordable barre la route à la méningite – l'OMS lance un appel de fonds

Un nouveau vaccin bon marché contre la méningite a été mis à disposition en un temps record et le 25 septembre 2003, l'OMS a lancé un appel afin d'acheter des millions de doses de ce vaccin avant le début de la saison de la méningite.

Chaque année, la méningite ravage l'Afrique subsaharienne, déclenchant parfois des flambées pouvant toucher 100 000 personnes ou davantage. La vaccination est la seule arme de santé publique efficace pour combattre ces flambées. Toutefois, il y a deux ans, ceux qui se battaient contre cette maladie ont essuyé une déconvenue de taille avec l'émergence de la souche W135, contre laquelle il n'existait aucun vaccin d'un prix abordable. Mais en un temps record, un nouveau vaccin spécifiquement destiné à lutter contre ces flambées a été mis au point par GlaxoSmithKline. Il est mis à la disposition de l'OMS à prix réduit afin de constituer un stock d'urgence destiné aux pays africains. Aujourd'hui, il est urgent de trouver des fonds pour produire ce nouveau vaccin avant le début de la prochaine vague de méningite. A cause des impératifs de production, il faut trouver en quelques jours de quoi acheter 6 millions de doses.

Il s'agit d'une situation sanitaire d'urgence qui oblige à prendre des mesures rapides. Si cet appel s'avère être une réussite, il sera possible d'éviter de grandes souffrances, de sauver des vies et d'apporter de l'espoir aux dizaines de milliers de personnes qui sont les plus exposées à cette maladie.

Chaque année, la méningite sévit parmi les populations vivant dans la ceinture africaine de la méningite, une bande qui s'étend de l'Ethiopie au Sénégal et dans laquelle vivent 350 millions de personnes. Elle tue 10% au moins de ceux qui sont infectés et elle handicape à vie de nombreuses autres personnes. La nouvelle menace que fait peser la W135 a explosé au Burkina Faso en 2002, frappant plus de 13 000 personnes et en tuant au moins 1500.

Lorsqu'elle a mesuré l'importance de cette nouvelle menace, l'OMS s'est associée à GlaxoSmithKline, puis à la Fondation Bill et Melinda Gates, afin de mettre au point, de tester et d'homologuer ce nouveau vaccin. Ce travail est achevé et aujourd'hui la méningite, même sous sa forme la plus nouvelle et la plus menaçante, pourrait être considérablement freinée si l'on disposait des moyens voulus pour acheter le vaccin.

Le problème de la méningite sera encore plus grave si nous ne sommes pas en mesure de procurer ce nouveau vaccin à ceux qui en ont le plus besoin.

Virtual press conference

A virtual press conference was held by WHO on 25 September 2003 to discuss the meningitis appeal. Journalists were able to listen via teleconferencing facilities and queued to ask questions.

For more information, please contact Dick Thompson, tel: +41 22 791 2684, e-mail thompsond@who.int.

Téléconférence de presse

L'OMS a organisé une téléconférence de presse le 25 septembre à propos de cet appel. Les journalistes pouvaient y assister et s'inscrire sur une liste pour poser des questions.

Pour de plus amples informations, merci de contacter Dick Thompson, téléphone: +41 22 791 2684, email: thompsond@who.int ■

WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Antimicrobial resistance information bank	http://oms2.b3e.jussieu.fr/arinfobank/	Banque de données sur la pharmacorésistance
Buruli ulcer	http://www.who.int/gtb-buruli	Ulcère de Buruli
Cholera	http://www.who.int/csr/disease/cholera	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	http://www.who.int/csr/delibepidemics/	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Eradication/elimination programmes	http://www.who.int/infectious-disease-news/	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	http://www.filaria.org	Filariose
Geographical information systems	http://www.who.int/csr/mapping/	Systèmes d'information géographique
Health topics	http://www.who.int	La santé de A à Z
Infectious diseases	http://www.who.int/health-topics/idindex.htm	Maladies infectieuses
Influenza network (FluNet)	http://oms.b3e.jussieu.fr/flunet/	Réseau grippe (FluNet)
Integrated management of childhood illnesses	http://www.who.int/chd/	Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance
International travel and health	http://www.who.int/ith/	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	http://www.who.int/ctd/intpara	Parasites intestinaux
Leprosy	http://www.who.int/lep/	Lèpre
Malaria	http://www.rbm.who.int	Paludisme
Newsletter (<i>Action against infection</i>)	http://www.who.int/infectious-disease-news/	Bulletin (<i>Agir contre les infections</i>)
Outbreaks	http://www.who.int/csr/don	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	http://www.who.int/gpv/	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	http://oms.b3e.jussieu.fr/rabnet/	Réseau rage (RABNET)
<i>Report on infectious diseases</i>	http://www.who.int/infectious-disease-report/	<i>Rapport sur les maladies infectieuses</i>
Salmonella surveillance network	http://www.who.int/salmsurv/	Réseau de surveillance de la salmonellose
Surveillance and response	http://www.who.int/csr/	Surveillance et action
Tropical disease research	http://www.who.int/tdr/	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	http://www.who.int/gtb/ http://www.stoptb.org	Tuberculose
Vaccines	http://www.who.int/gpv/	Vaccins
<i>Weekly Epidemiological Record</i>	http://www.who.int/wer/	<i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i>
WHO pesticide evaluation scheme (WHOPES)	http://www.who.int/ctd/whopes/	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 26 September to 2 October 2003 / Notifications de maladies reçues du 26 septembre au 2 octobre 2003

Cholera / Choléra		Cases / Deaths Cas / Décès	Cases / Deaths Cas / Décès	Cases / Deaths Cas / Décès	
Africa / Afrique					
Democratic Republic of the Congo / République démocratique du Congo	17.VIII-21.IX	Liberia / Libéria	1-21.IX	Uganda / Ouganda	18.VIII-7.IX
.....	1355 63	5724 9	258 4
.....		Niger	25.VIII-28.IX		
		35 1		

WWW access • <http://www.who.int/wer>
E-mail • send message **subscribe wer-reh** to majordomo@who.int
Fax: (+41-(0)22 791 48 21/791 42 85
Contact: wantzc@who.int / wer@who.int

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>
Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à majordomo@who.int
Fax: (+41-(0)22 791 48 21/791 42 85
Contact: wantzc@who.int / wer@who.int