

## 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

<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>)

## 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> 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). (Également 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); *Institut Pasteur d'Abidjan* (Côte d'Ivoire); *Institut Pasteur de Bangui* (République centrafricaine); *Institut Pasteur de Dakar* (Sénégal); *Kleiner Perkins Caufield and Byers*, Menlo Park, Californie (États-Unis); *Médecins Sans Frontières*, Bruxelles (Belgique); *Redeemer's University*, Lagos (Nigeria); *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 antiamarils 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 antiamariles 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 antiamariles 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 hémocromatose 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 antiamaril 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 antiamarils 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;
- un test sérologique de recherche des IgM anti-amariles positif ne suffit pas à lui seul à confirmer un cas;

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

[https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5\\_28909](https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28909)

