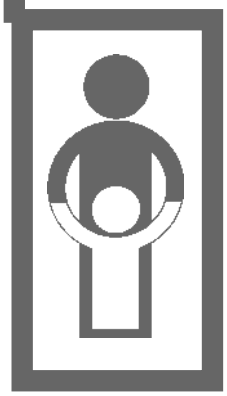
WHO/EPI/GEN/98.11
WHO/CDS/CSR/EDC/2000.1
ORIGINAL: ANGLAIS
DISTR.: GENERALE

Fièvre jaune



VACCINS ET PRODUITS BIOLOGIQUES

MALADIES TRANSMISSIBLES SURVEILLANCE ET ACTION

Organisation mondiale de la Santé
Genève
1999

Le Département Vaccins et produits biologiques
remercie les donateurs dont l'appui financier a rendu possible
l'élaboration du présent document.

Le présent document a été élaboré par
l'équipe Programme élargi de vaccination
du Département Vaccins et produits biologiques
et le Département des Maladies transmissibles -
Surveillance et action

Numéro de référence pour les commandes :
WHO/EPI/GEN/98.11
WHO/CDS/CSR/EDC/2000.1
Imprimé en décembre 1999
(Version anglaise imprimée en septembre 1998)

Le présent document est disponible sur Internet
à l'adresse suivante :
www.who.int/gpv-documents/

Pour commander des exemplaires, s'adresser à :
Organisation mondiale de la Santé
Département Vaccins et produits biologiques
CH-1211 Genève 27 (Suisse)
• *Télécopie :* +41 22 791 41 93/791 41 92 •
• *Adresse électronique :* vaccines@who.ch •

© Organisation mondiale de la Santé 1999

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé or cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Cartes : Les appellations employées et la présentation du matériel figurant sur les cartes figurant dans ce document n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut de tout pays, territoire, ville ou zone, à ses autorités ou au tracé de ses frontières ou limites. Les pointillés représentent des frontières approximatives n'ayant pas nécessairement fait déjà l'objet d'une acceptation pleine et entière.

Table des matières

Préface ..... *iv*

Resumé 1

1. Introduction 5

2. Historique de la fièvre jaune 8

2.1. Epidémiologie avant l'ère de la vaccination (1700-1930) 8
2.2. Epidémiologie en Afrique avant l'ère vaccinale 11
2.3. Développement de vaccins 12
2.4. Epidémiologie au debut de l'ère vaccinale 1940 - 1980 15

3. Epidémiologie 19

3.1. Vecteur, réservoir, hôte vertébre et amplificateur 19
3.2. Le virus de la fièvre jaune 19
3.3. Cycles de transmission et facteurs d'influence 20
3.4. Distribution, zones écologiques et types de transmission en Afrique 21
3.5. Données épidémiologiques africaines récentes 24
3.6. Facteurs de risque 28
3.7. Données épidémiologiques américaines 29
3.8. La fièvre jaune en Asie 31

4. Rapport côut/efficacité de la vaccination antiamarile 35

5. Surveillance 39

5.1. Définition de la surveillance 39
5.2. Surveillance par sentinelles de la fièvre jaune au Kenya 44

6. Commentaires et suggestions 49

Résume des recommendations 52

Bibliographie 60

Annexe I : Exemples d'épidemies historiques de fièvre jaune 68
Annexe II : Cas de fièvre jaune déclarés en Afrique, 1900-1996 72
Annexe III : Vecteurs africains 76
Annexe IV : Hôtes vertébrés africains 78
Annexe V : Vecteurs américains et hôtes vértébres 80

Préface

Ce document préliminaire a été utilisé comme document de travail lors de la réunion EMC/GPV de consensus technique sur la fièvre jaune qui s'est tenue à l'OMS à Genève en mars 98.

Nous remercions le Dr T.P. Monath pour ses précieux commentaires sur la version antérieure.

La traduction française de ce document a été réalisée sous la supervision de Mr F. Médina (Pasteur-Mérieux Connaught).

Resumé

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale qui affecte chaque année approximativement 200 000 personnes de part le monde et entraîne environ 30 000 décès[3]. Le virus amaril est le prototype de la famille des flaviviridae qui comprend plus de 70 virus parmi lesquels la plupart, dont les virus de la dengue, sont transmis par des arthropodes.[4,5] Il existe trois cycles épidémiologiques de transmission du virus amaril : le cycle forestier ou selvatique, le cycle urbain par *Aedes aegypti*[6] et le cycle intermédiaire qui relie les deux autres cycles. Ces différents cycles de transmission entraînent le développement de la même maladie.[7]

Le principal vecteur de la fièvre jaune dans les villages et en agglomération est la femelle Aedes (*Stegomyia aegypti*) puisque seules les femelles se nourrissent de sang afin d'obtenir les protéines nécessaires à la maturation des oeufs. La transmission du virus s'effectue lorsqu'un moustique, après avoir piqué un être humain infecté et après une période d'incubation extrinsèque (à l'intérieur du moustique) de 12 à 21 jours, pique un individu réceptif. *A. aegypti* se reproduit très facilement dans tous les types de gîtes artificiels domestiques et péridomestiques conservant l'eau fraîche tels que les vases, les réservoirs d'eau, les boîtes de conserve, les noix de coco cassées, les pneus usagés et les égoûts.[4, 5, 7-9] Dans le cas du cycle forestier, le singe est l'hôte primaire et l'homme est l'hôte accidentel (en Amérique du Sud, la fièvre jaune est une maladie professionnelle affectant les forestiers qui travaillent à l'abattage des arbres[9]). La transmission du virus amaril à l'homme s'effectue par piqûre d'un moustique vecteur primaire (*Ae. africanus, Ae. bromeliae,* ou l'une des nombreuses espèces de moustiques). La plupart de ces moustiques se reproduisent et vivent dans des trous d'arbres et dans les fentes de l'écorce, au sommet du couvert forestier [4, 7-9] Les épidémies intermédiaires sont un mélange de transmission interhumaine et de transmission du singe à l'homme. Elles se caractérisent souvent par des épidémies localisées séparées par des zones exemptes de cas humains.[10] Certaines enquêtes ont permis de démontrer une incidence annuelle d'infection d'au moins 1 % chez les sujets humains réceptifs si bien qu'il n'est pas rare d'observer des taux d'immunité de 50 % à l'âge adulte.[11] Un accès de fièvre jaune est suivi d'une immunité élevée et durable empêchant la réinfection.[12]

Chez l'homme, la période d'incubation est généralement de 3 à 6 jours suivant la piqûre d'un moustique infecté. Le patient n'est infectieux pour le moustique que durant les 3 ou 4 premier jours suivant l'apparition des symptômes. [7]

La maladie se caractérise par l'apparition soudaine de fièvre, de maux de tête, de mal de dos, de douleur musculaire généralisée, de nausées et de vomissements.[13] Certains cas plus modérés de fièvre jaune peuvent ne pas présenter d'ictère. [7] Une bradycardie caractéristique est liée à la température (signe de Faget).[6, 14] Environ 15 % des

personnes infectées développent une forme sévère de la maladie comprenant plusieurs phases : une phase aiguë d'environ 3 jours avec apparition soudaine de fièvre, de maux de tête, de myalgies, de nausées et de vomissements suivie d'une période de rémission pouvant aller jusqu'à 24 heures (fièvre caractéristique en forme de "U")[14] et d'une phase toxique avec ictère et vomissements (vomito negro) au cours de laquelle peuvent survenir des signes hémorragiques (saignements des gencives, du nez et hématurie), albuminurie et oligurie (diminution de la production d'urine). Le patient peut souffrir de hoquet, de diarrhée, de tachycardie progressive et de choc. L'examen de l'abdomen révèle des douleurs épigastriques intenses.[7, 15] Plus de la moitié des individus qui atteignent la phase toxique ne survivent pas.[7, 9, 10] La mort survient généralement entre le septième et le dixième jour suivant l'apparition de la maladie.[7, 16]

L'absence d'ictère ou d'albuminurie ne doit pas écarter la possibilité d'un diagnostic de fièvre jaune. Le paludisme et la fièvre jaune peuvent coexister dans la même région, [17] et le paludisme présente généralement des symptômes pratiquement identiques à ceux des premiers stades de la fièvre jaune (apparition soudaine de maux de tête, douleurs généralisées et vomissements). [7] Même si des parasites du paludisme ont été trouvés dans une goutte épaisse, le diagnostic de la fièvre jaune ne doit pas être écarté. [18] Au début de l'infection, il est difficile de distinguer la maladie des nombreux autres syndromes fébriles. La fièvre typhoïde, les infections à rickettsie, la grippe, la leptospirose, l'hépatite virale, la mononucléose infectieuse et d'autres arboviroses telles que la dengue, la fièvre de Lassa et chikungunya peuvent toutes ressembler à une fièvre jaune anictérique. [6, 7, 17]

Par la suite, au cours de l'évolution de la maladie, les éléments suivants doivent être pris en compte : hépatites, maladie de Weil, intoxication au térachlorure de carbone, fièvre récurrente transmise par les tiques, paludisme ou fièvre bilieuse hémoglobinurique en plus de maladies virales se manifestant par des hémorragies (dengue, Maladie de la forêt de Kyasanur, Fièvre hémorragique d'Argentine, fièvre hémorragique bolivienne, fièvre de Lassa, Maladie de Marbourg, fièvre Ebola, fièvre de la Vallée du Rift, fièvre hémorragique de Congo-Crimée).[17]

Le diagnostic définitif de la fièvre jaune se porte après sérologie ou isolement du virus ce qui nécessite l'utilisation de réactifs et de techniques spécifiques ainsi qu'une expertise dans le domaine de l'interprétation des résultats des tests. Mais il est important que le personnel du centre de soin ait au préalable été averti de la possibilité de survenue de cas de fièvre jaune et dispose des moyens appropriés au recueil de spécimens cliniques chez les patients suspectés. [7] Des échantillons hépatiques peuvent être prélevés à l'aide du viscérotome sur des patients décédés. Le diagnostic histopathologique se fonde sur la dégénérescence eosinophilique des hépatocytes entraînant la formation de corps de Councilman.[10] Un programme de viscérotomie fut mis en place dans les années 1930 en Amériques du Sud, au cours duquel des prélèvements hépatiques étaient prélevés sur des personnes décédées peu de temps après une maladie fébrile et envoyés à des anatomo-pathologistes spécialement entraînés.[19] Les biopsies de foie ne se font pas chez des patients vivants en raison du risque important d'hémorragie. Aucun département de viscérotomie n'a été mis en place en Afrique.[17]

La fièvre jaune est endémique dans 34 pays d'Afrique avec une population combinée de 468 millions d'habitants. Le vaccin antiamaril, l'un des premiers vaccins antiviraux développés, a démontré son efficacité et sa bonne tolérance.[5] Le vaccin est transporté et conservé congelé.[7] Le développement d'un nouvel additif protecteur a augmenté la thermostabilité du vaccin. Sa durée de conservation est maintenant de deux ans à une température comprise entre -20° et +4°C avec une demi-vie à température ambiante estimée à 10 mois.[5] Cependant, tout flacon ouvert doit être conservé au frais et utilisé ou rejeté dans les 3 heures suivant la reconstitution.[7] La protection conférée par le vaccin antiamaril est d'au moins 10 ans et dure peut-être toute la vie.[2, 20] 95 % des personnes vaccinées sont immunisées après administration d'une seule dose.[7]

Quatre stratégies peuvent permettre de parvenir au contrôle total de la fièvre jaune en Afrique : la lutte contre les épidémies, la vaccination à grande échelle, la vaccination systématique chez l'enfant et la surveillance. [7,21] En Afrique, la lutte contre les épidémies est rendu difficile par le fait qu'un délai de deux mois ou plus sépare le début de l'épidémie et sa reconnaissance. Ceci est en parti dû au fait que les premiers cas surviennent dans des zones éloignées ayant des dispositifs de suivi médical limités et que le personnel médical est peu familiarisé à la maladie. Lorsqu'une épidémie survient, les opérations suivantes sont mises place : recueil des échantillons pour tests, enquête entomologique, enquête épidémique, sessions de vaccination d'urgence et lutte antivectorielle.[7, 21] La vaccination en urgence démarre dès la confirmation de l'épidémie afin de limiter la diffusion de l'infection en immunisant les personnes vivant dans la zone concernée quel que soit leur statut immunitaire vis-à-vis de la maladie. Il est essentiel de maintenir un système de surveillance efficace dans tous les pays à risque pour une détection précoce des cas, permettant ainsi une action rapide contre l'épidémie. Il s'est souvent avéré difficile d'identifier à un stade précoce les cas isolés de fièvre jaune avant que l'épidémie ne se déclenche. Ceci est dû au fait qu'il est difficile de distinguer la fièvre jaune d'autres maladies ayant les mêmes symptômes comme le paludisme.[20] D'autres obstacles peuvent survenir au cours des campagnes de vaccination en urgence tels que des difficultés à obtenir les grandes quantités de vaccins, de seringues et d'aiguilles nécessaires ou bien le déploiement, en peu de temps, d'un grand nombre d'agents de santé. Autre inconvénient : l'immunité n'apparaît que 7 jours après la vaccination.[10] Il est également à noter que nombre des difficultés opérationnelles rencontrées lorsqu'un l'on cherche à faire face rapidement à l'épidémie ont été documentées dans le cadre d'opérations contre la rougeole et la méningite et que cette stratégie doit faire l'objet d'une discussion.

Une étude a mis en évidence le fait que l'incorporation du vaccin antiamaril dans le PEV avait un rapport coût-efficacité plus élevé que la mise en place de campagnes d'urgence en cas d'épidémie de fièvre jaune. Cette étude se fondait sur des données provenant du Nigéria, l'un des pays les plus touchés par la maladie et les coûts et les bénéfices des différentes stratégies seraient peut-être différents dans des pays où les épidémies de fièvre jaune sont moins fréquentes. Aucune étude publiée n'a comparé les coûts et bénéfices des campagnes de vaccination préventive antiamarile à grande échelle (ex. : vaccination périodique sur une grande tranche d'âge) aux coûts et bénéfices de la vaccination antiamarile systématique chez le nourrisson. Cependant, les personnes les plus âgées des pays récemment frappés par des épidémies de fièvre jaune présentent certainement un niveau élevé d'immunité naturelle. Il paraît donc raisonnable de concentrer les efforts sur la mise en place d'une vaccination antiamarile systématique chez le nourrisson.

Un plan visant à s'occuper en priorité des pays ayant besoin d'un soutien spécifique pour lutter contre l'activité de la fièvre jaune est présenté pour discussion et débat. Même si le fait que l'activité de la fièvre jaune n'ait pas été rapportée dans un pays de la zone " FJ " ne signifie pas nécessairement qu'il n'existe aucun risque de résurgence, il semble raisonnable de concentrer les efforts en priorité sur les pays où la fièvre jaune a récemment été signalée et qui n'ont pas encore incorporé le vaccin antiamaril dans leur PEV ou qui disposent d'une faible couverture vaccinale vis-à-vis de la maladie. Cependant, le fait de donner la priorité à certains pays ou aux régions de certains pays devra faire l'objet d'une discussion approfondie. Bien que la plupart des pays aient besoin d'un programme de vaccination à l'échelle nationale, certains comme le Kenya, l'Angola et peut-être le Mali ont des zones d'activité amarile bien circonscrites et peuvent envisager de ne vacciner que dans les districts les plus à risque. Tous les pays de la zone FJ ont besoin d'informations sur les tendances de l'épidémiologie de la fièvre jaune et les efforts visant à l'amélioration de la surveillance de la maladie doivent s'intensifier. Le réseau de laboratoires de diagnostic de la fièvre jaune doit être renforcé et les agents de santé périphériques doivent être formés à l'utilisation de la définition de cas cliniques de la fièvre jaune.

1. Introduction

En 1988, le Groupe Consultatif Mondial du PEV a examiné la situation de la fièvre jaune et a noté que celle-ci avait une fréquence relativement élevée chez les enfants. Il a recommandé l'incorporation du vaccin antiamaril aux autres vaccins systématiques des programmes de vaccination nationaux dans les pays comportant un haut risque de fièvre jaune (carte 1) et cette recommandation a reçu l'appui du Groupe technique commun OMS/UNICEF pour la vaccination en Afrique.[7] En raison d'un faible risque de réactions indésirables, le vaccin antiamaril ne doit pas être administré aux enfants de moins de six mois ; cette vaccination est donc pratiquée habituellement au moment de la vaccination antimorbilleuse, à l'âge de neuf mois. Les enfants plus âgés doivent eux aussi être systématiquement vaccinés dans les zones à haut risque d'épidémie de fièvre jaune.[2,20,22]

Depuis la fin des années 1980, on a observé une résurgence importante de la fièvre jaune (graphique 1). Les activités vaccinales opérées dans un grand nombre de pays à risque parmi lesquels on trouve les plus pauvres du monde, sont généralement limitées. Cinq seulement des 34 pays africains à risque ont fourni des données concernant la couverture vaccinale antiamarile en 1996. Des flambées épidémiques ont été rapportées dans plusieurs pays d'Afrique occidentale en 1994-95 et en 1995, le Pérou a été victime de la plus importante épidémie de fièvre jaune signalée par un pays du continent américain depuis 1950.

L'OMS a donc demandé une revue de la littérature consacrée à la fièvre jaune afin de recueillir des données permettant l'évaluation des stratégies actuelles, en mettant l'accent sur les points suivants :

- Épidémiologie de la fièvre jaune, surtout en Afrique
- Analyse des systèmes de surveillance de la fièvre jaune et de leur efficacité
- Analyse des études comparant le rapport coût/efficacité des programmes de vaccination préventive antiamarile et des campagnes de vaccination en urgence

Une recherche bibliographique sur Medline a été effectuée et d'autres articles ont été récupérés à partir de la bibliographie examinée. Les informations publiées sur la surveillance de la fièvre jaune ont été complétées par une analyse du programme kenyan de surveillance par sentinelles, réalisée par Jari Vainio en juillet-août 1997 dans le cadre de son doctorat ès sciences à la London School of Hygiene and Tropical Medicine.

Le chapitre 2, *"Histoire de la fièvre jaune"*, passe en revue l'histoire de la fièvre jaune et de ses vaccins, en insistant sur les grandes épidémies qui ont touché l'Europe et l'Amérique du Nord, démontrant ainsi que ces continents ne sont pas à l'abri de la fièvre jaune.

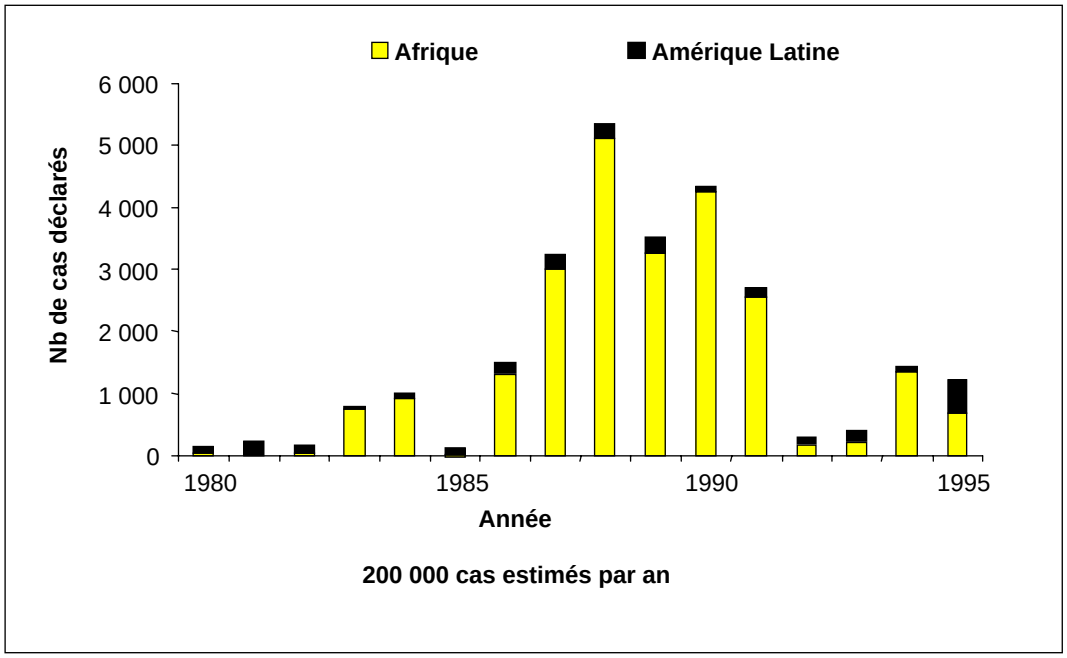
Le chapitre 3, *"Épidémiologie de la fièvre jaune"*, examine les données épidémiologiques récentes sur la FJ, en particulier celles qui concernent l'Afrique. La situation sur le continent américain est brièvement résumée, tandis qu'on évoque la possibilité d'une diffusion de la FJ à l'Asie.

Le chapitre 4, *"Rapport coût/efficacité de la fièvre jaune"*, est une revue bibliographique consacrée à ce sujet et aux facteurs susceptibles d'affecter le coût de la vaccination contre la fièvre jaune.

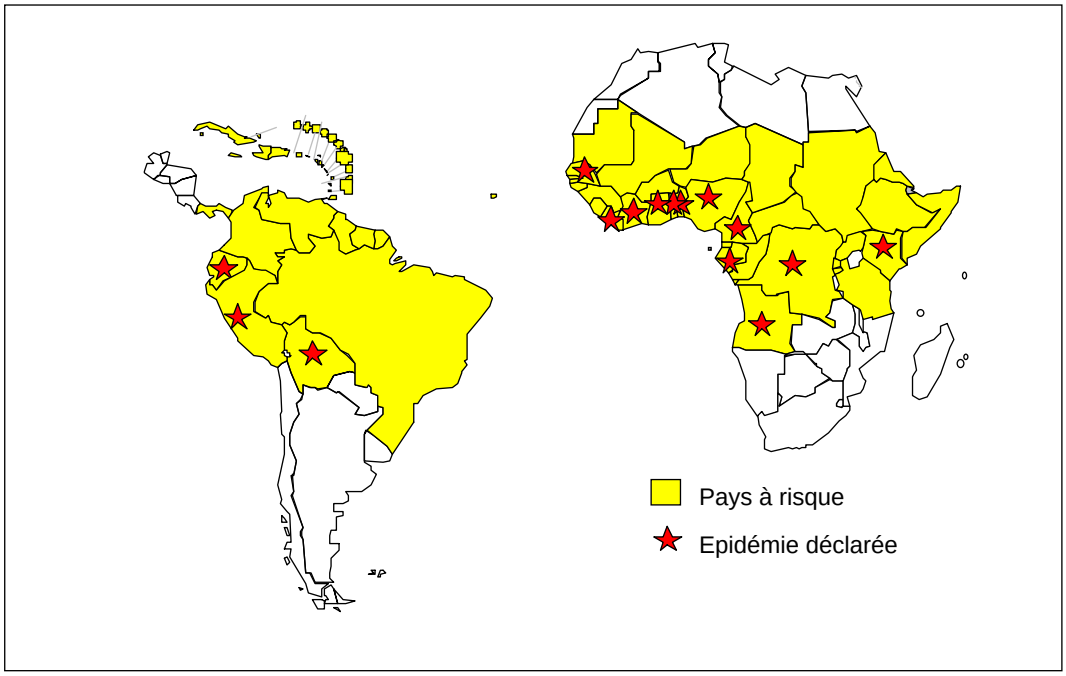
Le chapitre 5, *"Surveillance"*, évoque les avantages et les inconvénients des différentes méthodes de surveillance de la fièvre jaune. Il renferme une description détaillée de la surveillance particulière instaurée en Amérique latine, fondée sur l'examen des viscères, ainsi qu'un résumé des découvertes essentielles faites dans le cadre du programme de surveillance kenyan. Les résultats publiés des études menées chez les moustiques et les singes, qui ne constituent souvent que des listes de noms de vecteurs et de primates, sont résumés dans les annexes III, IV et V.

Enfin, le chapitre *"Conclusion et recommandations"* évoque les activités potentielles définies sur des critères pratiques et destinées à favoriser la discussion critique et les commentaires en leur affectant des priorités.

Graphique 1 : Résurgence de la fièvre jaune
en Afrique et Amérique Latine, 1980-95



Carte 1 : Pays à risque de fièvre jaune et ayant déclaré au moins une épidémie, 1985-1997



2. Historique de la fièvre jaune

2.1. Epidémiologie avant l'ère de la vaccination (1700-1930)

C'est en 1648, en Guadeloupe et au Yucatán, que fut signalée pour la première fois une maladie formellement identifiée comme étant la fièvre jaune.[23-24]

Au cours du dix-septième siècle, le commerce des esclaves liait étroitement l'Afrique occidentale et l'Amérique hispano-portugaise. La "Yellow Jack" était l'une des maladies les plus redoutées sur les routes commerciales transatlantiques ; Sir Walter Scott s'est inspiré des récits de cette maladie pour écrire la légende du "*Hollandais volant*", bateau qui hantait les mers dans les parages du Cap de Bonne-Espérance et dont tout l'équipage avait péri à la suite d'une épidémie de fièvre jaune après que tous les ports lui eussent refusé asile.[23]

Le tableau dressé par Lind (1792) d'une fièvre ayant frappé un bateau au large des côtes du Sénégal en 1768 est généralement considéré comme la première description indiscutable de la fièvre jaune en Afrique. Il ne fournissait pas de description clinique de la fièvre mais sa nature amarile fut démontrée par le fait qu'elle était apparue d'abord chez des hommes qui avaient été à terre, puis qu'elle s'était propagée à tout l'équipage. C'est Schotte qui, en 1782, publia le premier rapport clinique sur l'épidémie de fièvre jaune ou "*Synochus atrabiliosa*" survenue au Sénégal en 1778 : "*... les vomissements continuaient... Ils devenaient verts, bruns et enfin noirs, coagulant en petits grumeaux... Une diarrhée permanente, accompagnée de coliques, apparaissait alors, provoquant l'émission d'abondantes selles noires et putrides... La peau se couvrait de pétéchies ...*"[24]

Pendant plus de deux siècles, l'Amérique tropicale et sub-tropicale fut le siège d'épidémies dévastatrices tandis que des épidémies sévères étaient observées jusqu'à Boston et dans des pays très éloignés des centres d'endémie comme l'Espagne, la France, l'Angleterre et l'Italie.[12] Les épidémies se répétaient aux Antilles, en Amérique centrale et dans le sud des Etats-Unis, décimant les populations et paralysant l'industrie et le commerce.[12] Au cours de leur histoire, Philadelphie a connu 20 épidémies, New York 15, Boston 8 et Baltimore 7.[12]

En 1848, Josiah Clark Nott (1804-1873) fut le premier à évoquer une dissémination de la fièvre jaune par les moustiques : "*Il nous est maintenant facile de comprendre comment des insectes véhiculés par le vent (comme c'est le cas des moustiques, des fourmis volantes, de nombreux pucerons, etc.) s'accrochent au premier arbre, à une maison ou à tout autre objet qu'ils rencontrent et qui leur permet de se reposer mais il n'est pas possible d'imaginer qu'un gaz ou une exhalaison, liés ou non à la vapeur d'eau et emportés par le vent, puissent être attrapés de cette façon...*"[25]

C'est un médecin cubain, C.J. Finlay (1833-1915), qui, en 1881, émit la première théorie réellement sérieuse sur la transmission de la fièvre jaune par les moustiques :

"1) Existence d'un patient atteint de la fièvre jaune, dans les capillaires duquel le moustique peut piquer sa trompe qui s'y couvre alors de particules virulentes, à un stade approprié de la maladie".

"2) Après avoir piqué le patient, le moustique parvient à survivre jusqu'à ce qu'il arrive à piquer le sujet chez qui la maladie se développera".

"3) Certains sujets que le moustique parvient à piquer par la suite seront susceptibles de contracter la maladie".[26]

En raison des problèmes considérables posés par la fièvre jaune dans l'armée américaine stationnée à Cuba pendant la guerre américano-cubaine, les autorités américaines créèrent une Commission sur la Fièvre Jaune, dirigée par Walter Reed (1851-1902), un chirurgien militaire. En septembre 1900, les travaux de la Commission Reed prouvèrent formellement

a) que le moustique est le vecteur de la fièvre jaune ;

b) qu'il existe un intervalle d'une douzaine de jours entre la consommation de sang infecté par le moustique et le moment auquel il peut transmettre l'infection à un autre être humain ;

c) que la fièvre jaune peut être provoquée expérimentalement en injectant par voie sous-cutanée du sang prélevé dans la circulation générale d'un patient atteint de la fièvre jaune au 1er ou 2e jour de la maladie et

d) que la fièvre jaune n'est pas transmise par un vecteur de contagion.[12,27]

Reed et ses collaborateurs estimèrent qu'il était possible de contrôler très efficacement la diffusion de la fièvre jaune grâce à des mesures d'éradication des moustiques et en protégeant les malades contre les piqûres de moustiques.[27] La Commission démontra pour la première fois qu'un virus filtrable pouvait entraîner une maladie humaine spécifique.[12] Les conclusions de la Commission Reed furent confirmées dans la pratique par Gorgas qui éradiqua la fièvre jaune à La Havane et à Panama au début de 1900 en privant les moustiques de leurs sites de reproduction.[25]

L'absence d'animal d'expérience fut certainement un handicap pour les travaux de laboratoire sur la fièvre jaune. En 1927, les Drs A.F. Mahaffy et Bauer, biologistes de la Commission, parvinrent à effectuer une transmission extra-humaine de la fièvre jaune en injectant à un macaque rhésus du sang prélevé chez un patient atteint de cette maladie (un Africain de 28 ans appelé Asibi).[12] La propagation de la désormais célèbre souche Asibi du virus de la fièvre jaune commença également avec cette expérience.[28]

Les mêmes chercheurs confirmèrent [12,28,29] :

a) que l'agent responsable de la fièvre jaune est un virus filtrable,

b) que l'infection se transmet facilement de singe à singe ou de l'homme au singe, par injection de sang citraté prélevé au début de la maladie,

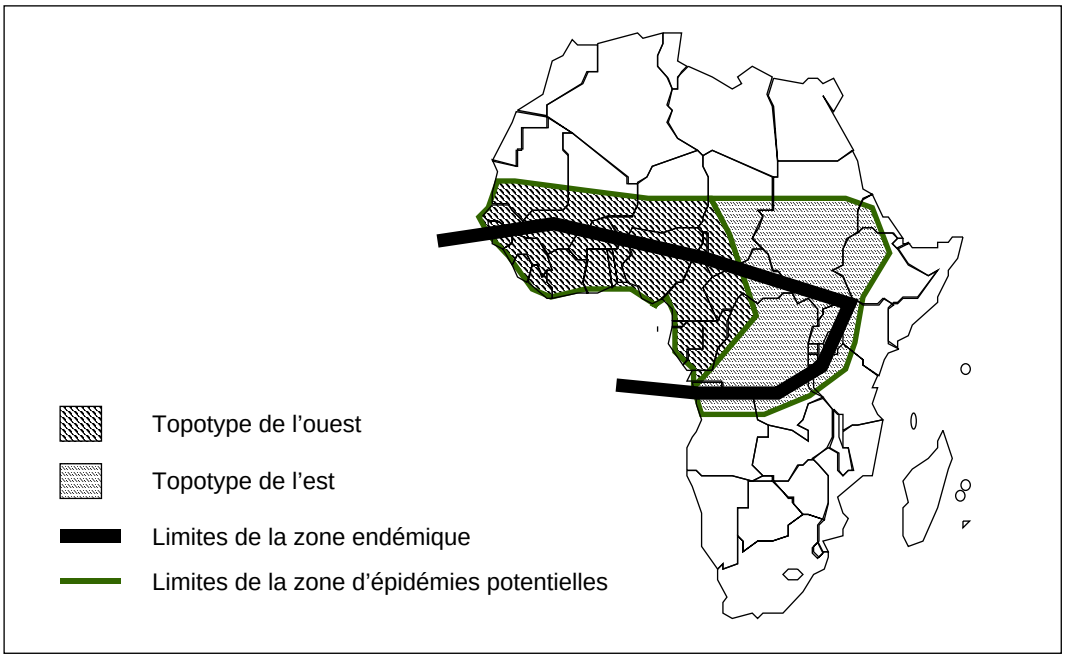
c) qu'elle est transmise de singe à singe par un moustique, *Aedes aegypti,*

d) qu'une fois infectés, les moustiques gardent leur pouvoir infectieux toute leur vie qui peut dépasser trois mois dans certains cas et

e) que la piqûre d'un seul moustique infecté suffit pour provoquer une infection mortelle chez le singe.

Le Dr Max Theiler décrivit en 1931 l'utilisation de souris pour tester le sérum à la recherche de substances protectrices contre le virus de la fièvre jaune. Ce test de protection par la souris est devenu l'un des principaux instruments d'étude de la fièvre jaune et des enquêtes épidémiologiques.[30,31] Des études sérologiques ont contribué à définir les régions d'Afrique où a sévi la fièvre jaune.

Carte 2 : Limites des zones d'endémie et d'épidémie de la fièvre jaune



2.2. Epidémiologie en Afrique avant l'ère vaccinale

Depuis 1906, les cas de fièvre jaune ont apparemment été rares dans l'ancienne Afrique française (22 cas). Entre 1922 et 1927, de très nombreuses petites épidémies sans relations apparentes furent signalées en Afrique occidentale. Au cours de toutes ces petites épidémies, la zone infectée était extrêmement localisée.[32]

De 1927 à 1931, la fréquence de la maladie diminua fortement et sembla disparaître progressivement des colonies. La fièvre jaune réapparut cependant en 1931. La réapparition presque simultanée de cas de fièvre jaune, sans relation entre eux, dans un grand nombre de sites disséminés dans toute l'Afrique occidentale et dans des pays dans lesquels sa présence n'avait pas été signalée depuis plusieurs années a été expliquée par la persistance de foyers latents de fièvre jaune dans ces pays. Au cours des périodes d'épidémie, ce sont surtout les Européens qui furent touchés car aucune infection antérieure ne leur avait permis d'acquérir d'immunité.[33]

Le nombre d'études sérologiques augmenta considérablement après que la découverte de Theiler ait permis d'utiliser la souris à la place du macaque rhésus pour les tests de protection.[34] Les résultats de ces tests étaient souvent positifs en Sierra Leone et dans le sud du Nigéria, et assez fréquemment positifs dans le nord de ce pays. La mission d'étude de Stefanopoulos, en 1931-32, dans l'ex-Afrique Occidentale Française nota un grand nombre de sérums positifs dans l'ouest et le sud du Sénégal et le long du cours supérieur du fleuve Sénégal, dans le Macina (ex-Soudan français) et dans l'ancienne Haute-Volta.[34] Les tests donnèrent également des résultats positifs dans les régions de l'ancien Togo placé sous mandat français. D'autre part, le résultat des tests fut négatif dans la plupart des sites étudiés de Guinée et de Côte d'Ivoire (à l'exception de Grand Bassam).

Les recherches menées par W.A. Sawyer mirent en évidence des pourcentages élevés de séropositivité au Soudan anglo-égyptien et dans l'ouest de l'Ouganda. Les exceptionnels résultats positifs obtenus au Kenya, au Tanganyika et dans le nord de la Rhodésie ne furent pas considérés comme une preuve suffisante de la présence antérieure de la fièvre jaune dans ces pays [34] car les tests sérologiques n'étaient pas spécifiques à 100 % de la fièvre jaune.

Dans les régions d'endémie, le pourcentage de tests immunitaires positifs augmentait plus ou moins régulièrement avec l'âge alors que, dans les régions où les cas étaient sporadiques, la courbe d'immunité en fonction de l'âge était irrégulière. Les résultats négatifs des tests effectués chez les enfants traduisaient l'absence de la fièvre jaune au cours des dernières années dans la région ou le site étudié. De même, l'âge des enfants présentant une réaction positive au test concordait avec les années d'épidémie.[35] Le rapport de Van Campenhout concernant l'ancien Congo Belge montra que dans la région de Matadi, où la prévalence de la maladie était importante en 1928, les pourcentages de réactions positives étaient similaires chez les enfants et les adultes. En revanche, au-dessus de Léopoldville où la fièvre jaune n'avait pas été signalée récemment, le sérum des enfants était négatif, alors que chez les adultes, plus les sujets étaient âgés et plus les résultats positifs étaient nombreux.[33]

La maladie apparut pour la première fois en juin 1934 plus à l'est, à Wau, dans la province de Bahr-el-Ghazal de l'ex-Soudan anglo-égyptien. Les résultats des tests de séroprotection rapportés par Sawyer en 1931 avaient montré qu'un tiers des sujets (7/27) étaient immunisés contre la maladie.[36]

Les informations sur la distribution géographique de la maladie étaient plus utiles que le nombre de cas enregistrés car le nombre de cas typiques identifiés était infiniment petit par rapport aux cas atypiques bénins et aux infections infra-cliniques dans les zones touchées. Les chiffres publiés dans les années 1930 concernaient presque exclusivement les Européens et souvent un ou deux cas seulement se rapportaient à chaque localité affectée. Les rapports ne servaient donc qu'à témoigner de la présence de la fièvre jaune et non à préciser son importance réelle.[36]

Certaines caractéristiques épidémiologiques furent notées en 1928 [32] :

1) La fièvre jaune suivait les routes commerciales : fleuves, routes et voies ferrées.

2) La maladie était surtout urbaine.

3) Les épidémies survenaient néanmoins souvent dans des sites isolés dans la jungle.

4) Presque inévitablement, les épidémies succédaient à l'arrivée d'un grand nombre de sujets non immunisés, à l'incursion de troupes susceptibles dans un territoire infecté ou à d'autres mouvements de populations.

5) Les nouveaux-venus dans les foyers d'endémie étaient presque les seuls à être atteints par la maladie, avec un pourcentage d'infection élevé chez les sujets non immunisés alors que les populations indigènes présentaient un degré d'immunité relativement important.

6) Le taux d'attaque était plus élevé en cas de visite nocturne des localités infectées.

2.3. Développement de vaccins

Deux vaccins vivants atténués antiamarils furent développés dans les années 1930 ; le vaccin neurotrope français, obtenu par passage du virus humain sur cerveau de souris, et le vaccin 17D, obtenu par passage du virus humain sur œuf de poulet embryonné.

Les principales étapes du développement et de l'utilisation du vaccin neurotrope français sont résumées dans l'encadré présenté ci-après. Entre 1939 et 1952, plus de 38 millions de doses furent administrées (essentiellement par scarification, en association avec le vaccin anti-variolique) dans les pays francophones d'Afrique occidentale, contribuant ainsi à la forte diminution de l'incidence de la maladie (tableau 1). La fréquence élevée des réactions encéphalitiques chez les enfants entraîna cependant l'arrêt de son utilisation chez les enfants de moins de 10 ans en 1961 et la fabrication de ce vaccin cessa en 1980.

2.3.1. Principales étapes de l'utilisation du vaccin neurotrope français[2,9,37,38]

1927 : Isolement d'une des premières souches du virus de la fièvre jaune par l'Institut Pasteur de Dakar.

1928 : Les organes virulents d'un singe infecté sont transportés en Europe et en Amérique où ils sont mis à la disposition de différents laboratoires sous le nom de "souche française".

1931 : Premiers essais chez l'homme par injection simultanée d'une suspension de la souche française et d'une certaine quantité de sérum immun humain (l'adjonction de sérum était utilisée pour limiter la virulence potentielle de la souche virale vaccinale).

1932 : Nouvelle méthode consistant à inoculer par voie sous-cutanée la souche française modifiée seule sans adjonction de sérum.

1941 : Un décret départemental rend obligatoire la vaccination antiamarile par scarification pour l'ensemble de la population militaire et civile d'Afrique Occidentale Française. La fièvre jaune disparaît pratiquement des colonies d'Afrique Occidentale et Equatoriale Française grâce à un programme de vaccination obligatoire mis en place en 1942 (tableau 1). Cette même période est marquée par des épidémies importantes survenant dans les colonies britanniques de la Gold Coast et du Nigéria,[9] pays qui n'avaient pas mis en place de stratégie de vaccination préventive.

1951-1952 : Au cours des épidémies survenues au Panama, au Honduras, au Costa Rica et dans l'est du Nigéria des cas d'encéphalite post-vaccinale sont rapportés après utilisation du vaccin neurotrope français. Les cas d'encéphalite signalés au Nigéria surviennent principalement chez l'enfant à un taux de 3-4 cas /1000 vaccinations, avec un taux de mortalité de 38 %.

1961 : Une relation ayant été observée entre le vaccin neurotrope français et une incidence élevée d'encéphalite post-vaccinale chez l'enfant ce vaccin n'est plus recommandé pour la vaccination de l'enfant de moins de 10 ans.

1980 : Arrêt de la fabrication du vaccin neurotrope français.

Aujourd'hui, le vaccin 17D est le seul type de vaccin antiamaril fabriqué. L'encadré 2.3.2. relate les différentes étapes de son développement et de son utilisation. Les bases immunologiques nécessaires à son utilisation sont présentées à un autre endroit.

2.3.2. Principales étapes de l'utilisation du vaccin 17D [2,9,12,15,39,40,41]

1936 : La souche fièvre jaune, Asibi, a été mise en culture tissu d'embryon de souris en présence de 10 % de sérum normal de singe et une solution de Tyrosine. Après 18 passages, la souche virale a été adaptée à une culture sur tissus d'embryon de poulet. Après 58 nouveaux passages, la souche virale a été développée sur embryon de poulet pour lequel les tissus nerveux (tête de moelle épinière) avaient été retirés. C'est dans ces conditions de culture qu'après 160 passages a été obtenue la souche 17D.

1937 : Theiler et Smith mentionnent l'utilisation de la souche 17D dans le cadre de la vaccination chez l'homme.

1938 : Après un an d'expérience et d'utilisation du vaccin antiamaril fabriqué à partir de la souche virale 17D, Smith, Penna et Paoliello rapportent qu'il existe une méthode sûre permettant la vaccination antiamarile à grande échelle. La vaccination de 59 000 personnes au Brésil montre

a) que de légères réactions surviennent 5 à 8 jours après vaccination chez 10 à 15 % des personnes vaccinées, avec des réactions plus marquées chez 1 à 2 % d'entre elles.

b) que le vaccin est inoffensif, même chez les enfants et les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse. Les tests biologiques indiquent que 95 % des personnes vaccinées sont immunisées.

1940 : Les premiers cas de jaunisse et d'encéphalite après vaccination avec le vaccin 17D sont enregistrés au Brésil. En août 1940, la pratique consistant à ajouter 10 % de sérum humain normal (nécessaire à la filtration du virus) est abandonnée. Cependant, le fait que le sérum ait été utilisé dans la préparation des vaccins aux Etats-Unis entraîne une épidémie majeure d'hépatites chez les militaires en 1942. Cette pratique avait eu pour effet de transmettre pendant plusieurs années le virus de l'hépatite B qui contaminait le vaccin antiamaril.

1945 : Afin de résoudre les problèmes d'atténuation insuffisante ou trop poussée, il a été établi, pour la souche 17D, le système de lot de semence virale.

1950-1953 : De violentes flambées épidémiques apparaissent au sud du Brésil. Au cours de cette période de campagnes intensives de vaccination, environ 12 millions de personnes sont vaccinées avec le vaccin 17D.

1951-1952 : L'apparition de 15 cas d'encéphalite post-vaccinale chez le nourrisson au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et en France sert de base à une recommandation excluant l'utilisation du vaccin 17D chez le nourrisson de moins de 6 mois.

1958 : La preuve est faite que le vaccin 17D confère une immunité à long terme. Cette démonstration servira de base aux nouvelles recommandations concernant la revaccination du voyageur à un intervalle de 10 ans ;

1962 : Démarrage de la production du vaccin 17D à l'Institut Pasteur de Dakar (Sénégal).

1966 : Intensification de la production du vaccin 17D à Dakar (Sénégal) suite à l'épidémie de Diourbel (Sénégal) où faute de stock mondial du vaccin 17D des enfants de moins de 10 ans ont été vaccinés par le vaccin neurotrope qui provoqua des cas de méningo-encéphalite.

1976 : Recommandation OMS : Aucun vaccin ne pourra être produit s'il compte plus d'un passage à partir du lot de semence virale de travail qui aura subi tous les tests de sécurité.

1988 : Le Groupe Technique commun OMS / UNICEF pour la vaccination en Afrique recommande l'incorporation du vaccin antiamaril dans les programmes de vaccination infantile des pays à risque.

1997 : Il y a en Afrique 34 pays à risque en matière de fièvre jaune : 17 de ces pays ont mis en place une stratégie visant à inclure le vaccin antiamaril dans le PEV.

2.4. Epidémiologie au debut de l'ère vaccinale 1940 - 1980

Les premières expériences de vaccination à grande échelle contre la fièvre jaune furent menées en Afrique francophone, au sud du Sahara. Au cours de la période 1934-1935, 5699 personnes reçurent trois injections sous-cutanées successives du vaccin neurotrope français.[37,38]

Avant le début des campagnes d'immunisation de masse en Afrique, des épidémies explosives urbaines typiques se produisirent à Lagos (Nigéria), en 1925-26, et à Accra (Ghana), en 1926-27 puis à nouveau en 1937 et à Banjul (Gambie), en 1934-35.[10] En 1940, l'immunisation de masse débuta dans les pays francophones d'Afrique occidentale et équatoriale, dans lesquels 25 millions de personnes furent vaccinées tous les 4 ans environ (tableau 1). Il s'ensuivit que la fièvre jaune disparut progressivement de ces pays alors que l'activité épidémique et endémique se poursuivait dans les pays non concernés par des programmes d'immunisation.[37,38]

Tableau 1 : Vaccinations antiamariles avec le vaccin neurotrope français et cas de fievre jaune survenus en Afrique entre 1934 et 1953

		Cas de fièvre jaune signalés*		
Année	**Nombre de vaccinations antiamariles par scarification en Afrique Occidentale française et au Togo**	**Afrique Occidentale française et Togo**	**Autres territoires africains**	**Total pour l'Afrique**
1934		23	41	64
1935		12	16	28
1936		24	19	43
1937		48	122	170
1938		27	49	76
1939	101 633	15	43	58
1940	372 632	4	4	8
1941	2 018 954	17	19	36
1942	4 932 068	10	6	16
1943	7 890 417	12	20	32
1944	11 577 269	2	11	13
1945	14 563 092	1	17	18
1946	17 179 812	1	51	52
1947	20 289 249	3	1	4
1948	24 293 762	2	4	6
1949	28 662 214	0	37	37
1950	32 530 124	0	17	17
1951	36 789 119	2	39	41
1952	42 095 954	1	53	54
1953	46 391 582	2	28	30

* Les cas de fièvre jaune survenus au Soudan anglo-égyptien lors de l'épidémie de 1940 ne sont pas pris en compte.

La plus importante épidémie de fièvre jaune jamais rapportée eut lieu en Ethiopie entre 1960 et 1962, touchant 10 % du million d'habitants du sud-ouest de l'Ethiopie, une population sans immunité antérieure. L'épidémie causa la mort de 30 000 personnes. On avait noté des signes d'activité de la fièvre jaune à l'ouest de l'Éthiopie à la fin des années 1950 : dans l'ancien Congo Belge, au Soudan et en Ouganda. L'un des traits marquants de l'épidémie fut l'apparition de nombreux cas mortels avec une évolution fulgurante en 2 ou 3 jours et sans signes hépatiques ou rénaux. Les études entomologiques incriminèrent *Aedes africanus* dans la transmission singe-singe et, dans une faible mesure, dans la transmission singe-homme, associée à une intense diffusion inter-humaine par l'intermédiaire d'*Aedes simpsoni*. En 1964, un cas humain isolé observé en Ouganda fut soigneusement analysé ; *A. africanus* fut là encore incriminé dans la transmission singe-homme, cette implication étant renforcée par le fait que cette espèce descend se nourrir sur le sol pendant la journée.[9]

En 1961, l'immunisation des enfants de moins de 10 ans fut arrêtée en Afrique occidentale francophone. En 1965, une épidémie explosive de fièvre jaune se produisit dans une région de savane sèche du Sénégal, touchant les enfants nés après le dernier cycle de vaccination systématique. Bien que 243 cas seulement aient été officiellement documentés, l'incidence réelle pourrait bien avoir été de 20 000 cas, avec un taux de mortalité de 10 %. Les efforts faits pour contrôler l'épidémie aboutirent à une tragique explosion iatrogène d'encéphalite post-vaccinale. Une campagne de masse avec le vaccin neurotrope fut entreprise ; 248 cas d'encéphalite ont furent identifiés, avec un taux de mortalité de 22 %. La fabrication du vaccin neurotrope français fut arrêtée en 1982.[9]

L'activité épidémique se poursuivit au cours des années 1970 mais moins intensément qu'au cours des décennies précédentes ou suivantes. Une petite épidémie survenue en 1970 dans le District d'Okwoga (Nigéria) apporta la première preuve qu'*A. africanus*, un vecteur enzootique classique, était responsable de la transmission épidémique inter-humaine.[9]

La diminution du nombre de cas se traduisit par une perte d'intérêt pour la fièvre jaune et la surveillance et l'immunisation se relâchèrent progressivement après le début des années 1960.

En 1971, la fièvre jaune réapparut en Angola pour la première fois depuis 99 ans. Les chiffres officiels sous-estiment l'impact réel de l'épidémie et une enquête sérologique montra que 13 % au moins de la population urbaine avaient été infectée.[9]

Le Ghana connut une série d'épidémies entre 1977 et 1979. Comme au cours des autres épidémies survenues dans les pays anglophones dans lesquels aucune campagne d'immunisation préventive n'avait eu lieu, le taux d'attaque de la maladie fut élevé chez les adultes. [9]

Les conséquences épidémiologiques seront analysées région par région dans les chapitres suivants. Les principales étapes de l'histoire de la fièvre jaune sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Principales étapes de l'histoire de la fièvre jaune

Année	Historique	Commentaires
Avant le 18° siècle	• épidémies avec diagnostique incertain de FJ à Saint Domingue, en Afrique occidentale, à Cuba, aux Antilles et aux Barbades dans les années 1600. • première description officielle de la FJ en Guadeloupe, dans le reste des Antilles françaises et au Yucatán en 1648. • la FJ atteint New York en 1668, Boston en 1691 et Charleston en 1699 par bateau.	• découverte du "Nouveau Monde". • commerce des esclaves entre l'Afrique occidentale et l'Amérique hispano-portugaise.
18° suite	• première épidémie officielle de FJ en Europe. • premières descriptions de la FJ en Afrique.	• 1730 : épidémie à Cadix (Espagne) entraînant 2200 décès en septembre et en octobre. • rapport de Lind sur la FJ en 1768 fondé sur des preuves épidémiologiques obtenues au Sénégal tandis que la publication de Schotte (1782) constitue le premier rapport clinique sur la FJ en Afrique.
19° siècle	• théorie selon laquelle la FJ est causée par les "miasmes" empoisonnés des marais, les "effluves" provenant de la saleté des docks du port, de "l'haleine des gens" ou de la mauvaise grâce divine. • des navires arrivent dans les ports européens porteurs de la FJ · théories de la transmission de la FJ par le moustique (Nott - 1848, Finlay - 1881)	• épidémies dévastatrices dans les régions tropicale et subtropicale du continent américain décimant les populations et paralysant l'industrie et le commerce • épidémies de FJ en Europe : Brest (1802, 1839, 1856), St. Nazaire (1865), Swansea (1843, 1851, 1864 et 1865), Southampton (1852, 1866 et 1867).
1900 : La Commission Reed (Etats Unis) démontre que le moustique *Aedes aegypti* est le vecteur de la FJ		
1900-1930	• isolation de l'agent responsable de la FJ. • découverte en 1927 du premier animal de laboratoire, le singe remplacé par la suite par la souris en 1930. • flambées urbaines en Afrique. • amélioration des connaissances en matière d'entomologie et d'écologie.	• découverte de la transmission singe-singe par l'intermédiaire *d'Aedes Egypti* (1927), *A. luteocephalus, A. apicoannularis* et *Eretmapodites chrysogaster* (1928), *A. vittatus, A. africanus, A. simpsoni*-group, *A. scapularis* et *A.albopictus* (1929), et *Taeniorhynchus africanus* (1930).
1930-1960	• des études sérologiques menées en Afrique permettentde circonscrire la zone dans laquelle s'est développée la maladie (voire carte 2). • 1931 : premier vaccin antiamaril. • années 30 : développement simultané du vaccin 17D et du vaccin neurotrope français. • démarrage des campagnes de vaccination de masse au Brésil (1938) et dans les pays francophones de l'Afrique occidentale (1940).	• poursuite de la vaccination antiamarile de masse.
1960-1985	• la diminution du nombre de cas se traduit par une perte d'intérêt pour la FJ et les efforts de surveillance et d'immunisation se relâchent progressivement.	• sévères épidémies en Ethiopie (1960-1962) et en Afrique occidentale (1969-1970).
1986-	• 1986-1991 est une période active pour la FJ. • 1988 : la vaccination antiamarile (17D) est recommendée pour incorporation dans les programmes de vaccination infantile systématique des pays à risque.	• sur les 34 pays africains à risque, 17 ont une politique visant à l'incorporation du vaccin antiamaril dans le PEV.

3. Epidémiologie

3.1. Vecteur, réservoir, hôte vertébre et amplificateur

La fièvre jaune survient dans les zones tropicales d'Amérique du Sud et d'Afrique. Cette maladie a été introduite par *Aedes aegypti* et s'est répandue jusqu'au début du siècle dans certaines zones d'Amérique Centrale, des Caraïbes, d'Amérique du Nord et d'Europe qui doivent toujours être considérées comme des zones réceptives.[4]

Le réservoir du virus de la fièvre jaune est le moustique susceptible qui joue le rôle de vecteur, conserve toute sa vie durant son pouvoir infectieux et peut transmettre le virus par voie trans-ovarienne.[10] La fièvre jaune peut persister sous forme de zoonose dans les zones tropicales d'Afrique et d'Amérique, les primates non-humains étant responsables de la persistance de l'infection.[10] L'homme et le singe jouent le rôle d'amplificateurs de la quantité de virus capables d'infecter les moustiques.[10]

3.2. Le virus de la fièvre jaune

L'agent responsable de la fièvre jaune est un virus du genre *Flavivirus*, appartenant à la famille des Flaviviridés et dont le vecteur est un arthropode. Le virus a un ARN monocaténaire à polarité positive. Les particules virales ont une taille de 43 nm ; elles sont constituées d'un noyau ribonucléoprotéinique et d'une capside lipoprotidique.[10]

Il existe des différences considérables entre les souches du virus amaril isolées en Afrique et en Amérique du Sud.[43] En pratique cependant, la virulence des diverses souches sauvages du virus amaril ne varie guère.

L'opinion qui prévaut actuellement, qui résulte du séquençage de souches sauvages de virus amaril d'origines géographiques différentes, est qu'il n'existe que deux génotypes de fièvre jaune en Afrique et un ou peut-être deux en Amérique du Sud. La base de données porte sur la totalité des séquences génomiques des souches viscérotropes Asibi et "française" (Ghana et Sénégal, 1927) et sur les séquences partielles du gène E, des terminaisons 5' et 3' et de la région NS4a-NS4b de multiples souches provenant d'Amérique du Sud et d'Afrique, isolées en 60 ans. Les souches de virus amaril en provenance d'Afrique ne correspondent qu'à deux génotypes, l'un représenté par les virus d'Afrique occidentale, l'autre par les virus d'Afrique centrale et orientale.[44] Les virus sud-américains correspondent à une grande classe phylogénétique d'après la séquence du gène E. A la différence de ce qui se passe en Afrique, les deux génotypes sud-américains n'ont pas de distribution géographique différente mais un génotype n'a plus été retrouvé depuis 1974, ce qui donne à penser que ce virus peut avoir été perdu.

3.3. Cycles de transmission et facteurs d'influence

3.3.1. Transmission verticale passive chez le moustique par passage du virus d'un vecteur à sa descendance

C'est en 1981, que fut réalisée la transmission verticale du virus de la fièvre jaune chez *Haemagogus equinus*.[45] Cette expérience suivit la découverte du virus amaril chez *Ae. furcifertaylori* mâle au Sénégal (Cornet, 1979) et les travaux expérimentaux d'Aitken qui montraient la transmission verticale du virus chez *Ae. Aegypti*.[46] On disposait désormais d'une explication à la survie du virus de la fièvre jaune dans la nature, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir d'autres vecteurs, une survie prolongée, un retard de la transmission par des moustiques femelles adultes à durée de vie longue et résistants à la sécheresse, des infections persistantes de vertébrés ou la réintroduction du virus à partir de foyers enzootiques éloignés.[9] La transmission verticale du virus amaril naturel a été récemment mise en évidence chez *Ae. Aegypti*, son vecteur épidémique, au Sénégal. On a pensé que la transmission verticale avait joué un rôle important dans la diffusion de l'épidémie.[47]

Le rôle de la transmission verticale dans la nature a été prouvé grâce à l'isolement de plusieurs souches virales chez des moustiques mâles sauvages servant d'espèce vectrice.[48]Son efficacité a pu être accrue par la possibilité d'une infection vénérienne des femelles par les mâles.[49] Grâce à la transmission verticale, le vecteur peut garder le virus pendant très longtemps et constituer ainsi le vrai réservoir.[50] La possibilité d'une transmission verticale a deux conséquences épidémiologiques majeures. Premièrement, le virus peut être transmis quelques jours seulement après l'apparition des *Ae. Aegypti* femelles, théoriquement dès la première consommation de sang, sans attendre la fin du cycle extrinsèque du virus, 8 à 12 jours plus tard. La transmission à la population humaine sera plus fréquente qu'en cas de transmission horizontale seule. Deuxièmement, le virus amaril peut persister dans la région jusqu'à la saison des pluies suivante, à l'intérieur d'œufs infectés déposés dans des sites de reproduction secs situés au voisinage des maisons, tels que les pneus usagés ou les vieux pots.[47]

3.3.2. Transmission horizontale active entre vertébrés

Elle s'effectue par passage du virus d'un hôte vertébré à un autre, par l'intermédiaire d'un vecteur chez qui le virus se reproduit. Cela peut se produire de deux façons, en fonction de facteurs écologiques qui influent sur l'importance du contact avec les hôtes susceptibles [49] :

1) cycles d'entretien, avec une prévalence relativement stable de l'infection : le contact vecteur-vertébré est peu important et la fièvre jaune surviendra sous forme enzootique ou endémique.

2) cycles d'amplification, avec augmentation de la quantité de virus circulants ; les contacts vecteur-vertébré sont importants et la fièvre jaune prendra une forme épizootique ou épidémique.

Un certain nombre de facteurs écologiques peuvent influer sur la transmission horizontale. L'importance des contacts entre les vecteurs et les hôtes vertébrés susceptibles et donc le mode de transmission, dépend de la quantité de virus et de l'abondance des vecteurs et des vertébrés. L'infection du vecteur dépend des relations spécifiques *intrinsèques* entre le virus et son hôte invertébré (par exemple la

dissémination du virus chez l'hôte invertébré : franchissement de la barrière intestinale, envahissement de différents tissus) mais aussi de facteurs *extrinsèques* indépendants du virus : le vecteur doit être infecté après l'absorption de sang d'un hôte vertébré infecté, le virus doit se répliquer dans les tissus de l'hôte invertébré, puis le virus doit être inoculé à un autre hôte vertébré avec la salive. L'hôte invertébré doit donc vivre suffisamment longtemps pour que le virus puisse se développer en son sein. Le moustique doit avoir un tropisme pour les primates afin de se comporter comme un vecteur dans la nature.

3.4. Distribution, zones écologiques et types de transmission en Afrique

3.4.1. Végétation

La distribution de la fièvre jaune en Afrique concorde avec les diverses zones de végétation définies par la pluviométrie et qui déterminent l'abondance et la distribution des moustiques vecteurs et des hôtes vertébrés (tableau 4).

3.4.1.1. *La forêt pluviale équatoriale* (enzootie ; essentiellement selvatique)

La grande forêt pluviale équatoriale, qui s'étend de la Guinée à l'ouest, à l'Ouganda à l'est, et du sud de la Guinée Équatoriale au nord de l'Angola, constitue la zone de transmission tout au long de l'année de la fièvre jaune enzootique entre les singes et *A. africanus*. L'activité virale y est généralement faible et les cas sporadiques ou les foyers d'épidémies explosives sont la règle, comme pour la fièvre jaune selvatique d'Amérique du Sud. La transmission se fait essentiellement de singe à singe et l'infection humaine est occasionnelle (figure 1).

3.4.1.2. *Savane humide/semi-humide* (zone d'émergence ; épizooties et épidémies cycliques ; transmission singe-singe ou singe-homme; principale zone de risque)

Au fur et à mesure qu'on s'écarte de la zone de la forêt pluviale et que les pluies diminuent, on trouve successivement la mosaïque savane-forêt et la savane humide (Guinée). Pendant la saison des pluies, ces régions connaissent un regain répété d'activité de la fièvre jaune dont la transmission peut être accrue en raison de la présence de populations vectrices et hôtes. Les *Aedes* selvatiques (*A. furcifer, A. luteocephalus, A. vittatus* par exemple) atteignent une densité extrêmement élevée pendant la saison des pluies et sont responsables d'épizooties cycliques chez les singes et d'épidémies à transmission inter-humaine.[51] Cette zone porte également le nom de zone de transmission intermédiaire (figure 1). La transmission verticale chez ces moustiques assure la survie du virus et la succession des vagues épizootiques. C'est dans cette zone de végétation que se sont produites la plupart des épidémies de fièvre jaune. Il peut y avoir des foyers épidémiques séparés par des zones exemptes de cas humains.

3.4.1.3. *La savane sèche* (transmission essentiellement inter-humaine ; risque d'épidémie)

Dans les zones de savane sèche, les pluies sont très faibles et la saison des pluies est courte. Les vecteurs selvatiques sont trop peu nombreux ou ne sont actifs que pendant une période trop brève pour provoquer une épizootie. Le virus peut cependant s'insérer dans un cycle de transmission inter-humaine grâce à *Aedes aegypti* si une épizootie s'étend à partir de la savane humide ou si des sujets infectés se rendent

dans des villages de la zone de savane sèche abritant le vecteur domestique. Si le virus passe dans les zones urbaines ou dans les zones de savane très sèche dans lesquelles la population humaine conserve de l'eau et vit à côté d'une souche domestique d'*A. aegypti*, des épidémies explosives de fièvre jaune transmise par *A. aegypti* (transmission de type urbain, figure 1) peuvent se produire.[9] L'épidémie se répand généralement de village à village en suivant les voies de communication utilisées par les hommes. Dès le début de l'épidémie, le virus peut être transporté à distance par des personnes ou des moustiques infectés.

Tableau 3 : Cycles de transmission, zones de vegetation et vecteurs[9, 49]

Forêt pluviale	Savane humide	Savane sèche/zones urbaines
Zone d'enzootie	Zone d'émergence • épizooties et épidémies cycliques	Zone épidémique
Zone d'endemie		**Zone d'epidemie potentielle**
Fièvre jaune selvatique	**Intermédiaire**	**Fièvre jaune urbaine**
Transmission singe-moustique-singe (l'infection humaine est sporadique et souvent méconnue)	Transmission singe-Aedes selvatique-homme (l'homme et les vertébrés sauvages participent au cycle viral)	Transmission homme-moustique-homme
Aedes africanus	*Aedes furcifer*	*Aedes aegypti*
	Aedes luteocephalus	
	Aedes metallicus	
	Aedes neoafricanus	
	Aedes opok	
	Groupe Aedes simpsoni	
	Aedes taylori	
	Aedes vittatus	

* Probablement *Aedes bromeliae*

3.4.2. Les vecteurs africains

Les principaux vecteurs de la fièvre jaune en Afrique sont les moustiques du genre *Aedes*, sous-genre *Stegomyia* et *Diceromyia*. Sept espèces sont censées jouer un rôle important dans la nature : *Aedes (Stegomyia) aegypti, A. (Stegomyia) africanus, A. (Stegomyia) opok, A. (Stegomyia) luteocephalus, A. (Stegomyia) simpsoni group, A. (Diceromyia) furcifer, and A. Diceromyia) taylori.*[49]

Les œufs des vecteurs sont résistants à la dessiccation ; ils restent quiescents pendant la saison sèche et n'éclosent que quand la pluie remplit les sites de ponte. Dans la savane, il n'y a pas d'adultes pendant la saison sèche et la transmission est discontinue.

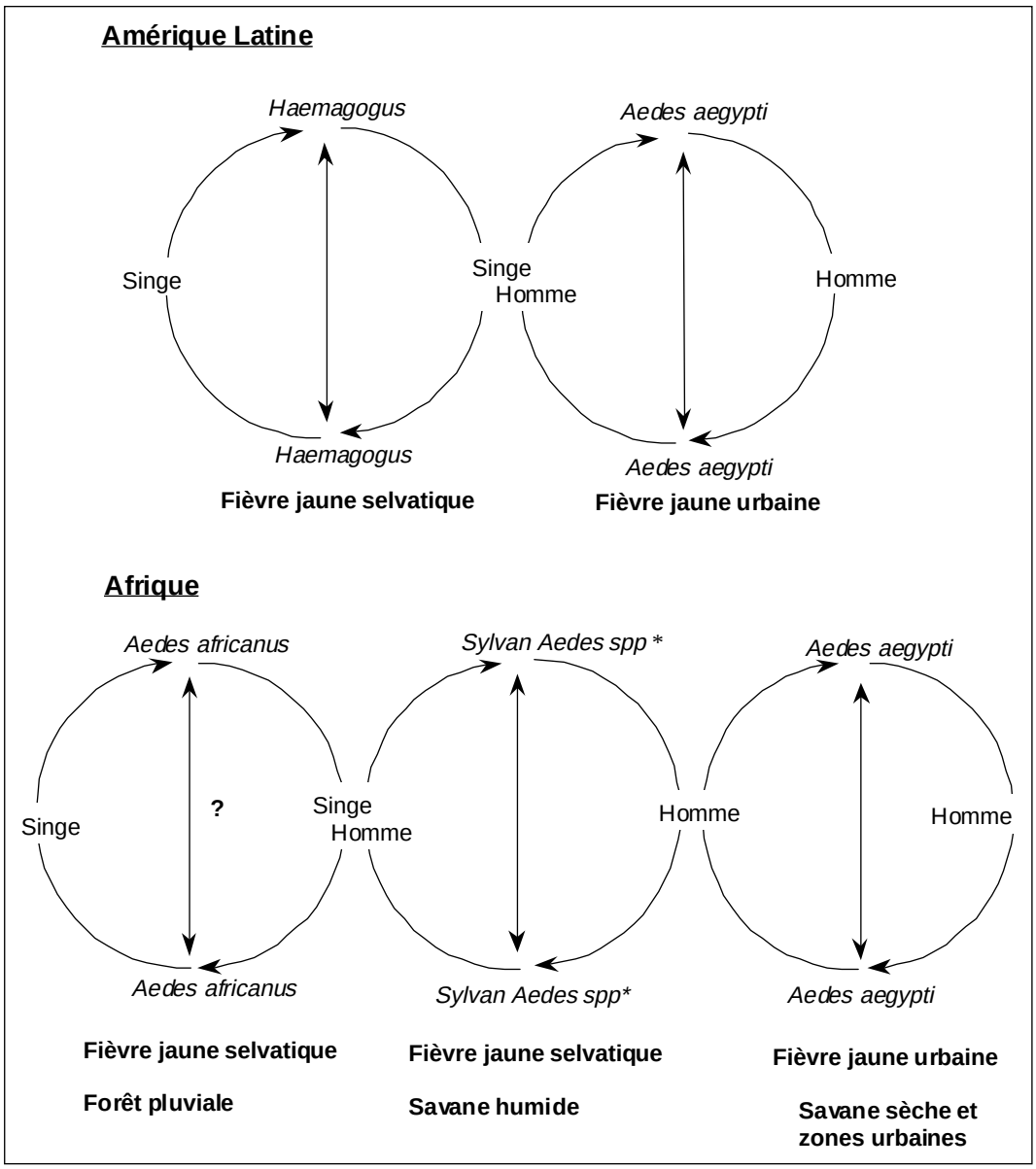
Les *Aedes* vecteurs peuvent être classés en trois catégories en fonction de leurs contacts avec l'homme :

a) domestiques (c'est-à-dire vivant au voisinage des maisons) - essentiellement *A. aegypti*

b) sauvages - toutes les autres espèces

c) semi-domestiques - vecteurs sauvages pouvant acquérir des caractères domestiques - *A. furcifer, A. africanus, A. luteocephalus.*

Fig.1 : Cycles de la fièvre jaune



* Afrique de l'ouest : *Ae. furcifer, taylori, Ae. luteocephalus, Ae. africanus, Ae. opok, Ae. vittatus, Ae. metallicus*
Afrique de l'est : *Ae. bromeliae, Ae. africanus,* others

3.4.3. Les animaux vertébrés hôtes en Afrique

En 1928, Stokes décrit la susceptibilité d'un singe asiatique, *Macacus rhesus*,[28] qui devient le premier animal de laboratoire. En Afrique, la plupart des classes zoologiques ont été étudiées mais seuls les primates interviennent dans les cycles de transmission naturelle du virus de la fièvre jaune car les autres animaux ont une virémie basse et/ou manquent de contacts avec les vecteurs connus.

Les singes restent les principaux hôtes vertébrés impliqués dans la circulation du virus de la fièvre jaune en Afrique ; les galagos peuvent jouer eux aussi un rôle important. Chez les singes, la période de virémie est toujours brève, de 2 à 5 jours, 9 jours au maximum.[52] Après avoir été infectés, ils sont immunisés définitivement et ne peuvent donc pas jouer le rôle de réservoirs du virus.[49] Les singes qui vivent dans la canopée (sommet des arbres) sont les principaux hôtes vertébrés dans le cycle sauvage (par exemple *Cercopithecus mitis*) alors que ceux qui descendent sur le sol (*Cercocebus*) ou qui sortent de la forêt pour envahir les plantations (*Cercopithecus aethiops*) assureront le lien entre le cycle sauvage et l'homme. Dans les zones de savane, les singes vivent généralement sur le sol mais dorment dans les arbres où ils sont exposés aux piqûres de moustiques. Les singes tels que les patas et les babouins disséminent facilement le virus car leur territoire est très important.[49]

3.5. Données épidémiologiques africaines récentes

La période 1986-1991 a été extrêmement active en ce qui concerne la fièvre jaune en Afrique. Les 20424 cas, dont 5447 décès, rapportés au niveau mondial constituaient la plus importante activité de la fièvre jaune rapportée à l'OMS depuis 1948 (tableau 5/carte 3).[53,54,55]

La majorité des cas provenaient du Nigéria où on note une recrudescence de la fièvre jaune depuis 1984. En 1986 et 1987, le Ministère de la Santé du Nigéria et l'OMS ont commandé deux études épidémiologiques pour tenter de déterminer l'importance des épidémies de FJ. L'une d'entre elles s'est déroulée à Oju, l'un des deux principaux épicentres de l'épidémie selvatique de 1986, l'autre ayant lieu dans l'état de Cross-River. En 1986, les enquêtes menées dans les centres de soins et neuf villages de la région d'Oju, dans l'état de Benue, révélèrent un taux global d'attaque de 4,9 % et un taux de mortalité de 2,8 %. La population à risque à Oju était au nombre de 200 000 et l'étude suggéra donc l'existence de 9800 cas et 5600 décès dans ce district. Les chiffres officiels de 1986 étaient de 559 cas et 200 décès rapportés pour l'ensemble de l'état de Benue, avec un facteur de sous-estimation respectif de 17 et 28.

En 1987, 3,6 % des 60 000 villageois de l'état d'Oyo furent interrogés dans le cadre des enquêtes menées dans 17 hôpitaux et 3 villages. Les résultats donnèrent un taux d'attaque de 2,9 % et un taux de mortalité de 0,6 %. L'épidémie de 1987 s'était produite dans une zone de population dense et était de type urbain, diffusée par *Aedes aegypti*. La population à risque était estimée à 4 millions de personnes, de sorte que le nombre de cas et le nombre de décès furent respectivement estimés à 116000 et 24000 dans l'état d'Oyo, soit 130 fois et 50 fois les chiffres rapportés.

De 1984 à 1993, le Nigéria signala plus de 20 000 cas et 4000 décès. Compte tenu des facteurs de sous-estimation, on pense que la FJ affecta 1 million de personnes au moins au Nigéria au cours de cette résurgence. Une autre épidémie éclata en 1994 dans l'état d'Imo, au Nigéria, s'étendant aux districts voisins du Cameroun.

La première épidémie de FJ au Cameroun se produisit en 1990, pendant la seconde moitié de la saison des pluies. 180 cas furent rapportés, dont 125 moururent. La zone affectée se situait dans la ceinture de la fièvre jaune, comprise entre 11 degrés de latitude nord et 14 degrés de longitude est. Il s'agit d'une région montagneuse où les villages sont disséminés. Une étude sérologique menée dans 11 villages montra que 20 % des 107 sujets testés présentaient des anticorps antiamarils de type IgM ; la plupart étaient âgés de moins de 10 ans. Les recherches d'IgM dirigées contre d'autres flavivirus furent négatives alors qu'on notait une importante réactivité croisée des IgG. On estima que moins de 4 % des cas avaient été rapportés et que leur nombre réel devait se situer entre 5000 et 20 000 avec un nombre de décès allant de 500 à 1000.[56]

Les années 1992 et 1993 furent relativement calmes en termes de nombre total de cas de fièvre jaune mais c'est au cours de cette période que fut enregistrée la première épidémie kenyane. Il s'agissait d'une épidémie de type selvatique (transmission singe-homme) qui affectait essentiellement les hommes jeunes mais la crainte de la diffusion de la maladie aux villes où *Aedes aegypti* était présent entraîna la vaccination de masse de près d'un million de personnes dans les districts touchés. C'était la première fois que la FJ était signalée en Afrique orientale depuis près de 50 ans. La fréquence de la fièvre jaune augmenta légèrement en 1994 et 1995 par rapport aux deux années précédentes, tout en restant inférieure aux fréquences rapportées avant 1992.[21]

La première épidémie jamais signalée par le Gabon survint entre novembre 1994 et janvier 1995. Elle débuta comme une FJ de type selvatique dans une installation minière située au fin fond de la forêt mais elle se répandit rapidement aux villages extérieurs à la forêt où se trouvaient des moustiques de type *Aedes aegypti*, traduisant ainsi le passage à une transmission inter-humaine. La fièvre jaune fut confirmée par les premiers résultats sérologiques et par les résultats obtenus par réaction en chaîne de la transcriptase inverse/polymérase (RT-PCR) mais le virus ne put être isolé. Par la suite, des échantillons de sérum furent prélevés chez 37 personnes vivant dans la même région et présentant des symptômes compatibles avec une FJ. Chez dix d'entre eux, l'ARN du virus amaril fut obtenu par RT-PCR. La séquence nucléotidique de deux régions de l'ARN obtenu à partir de trois sérums différait de celle de la souche Asibi du virus amaril et on présuma l'existence d'un nouveau topotype.[57]

Une épidémie fut détectée au Libéria à la fin de l'année 1995. Le premier cas concernait un soldat nigérian de la Force de Pacification d'Afrique occidentale stationnée à Buchanan. Fin 1995, 360 cas et 9 décès étaient rapportés et un cas de fièvre jaune avait été confirmé en Sierra Leone. Les campagnes de vaccination de masse entraînèrent l'administration de près d'un million de doses de vaccin en réponse à l'épidémie.

Au Sénégal, une épidémie de FJ de type mixte éclata en 1995, tuant 46 personnes au moins dans une population exposée estimée à 9000 personnes. Une campagne de vaccination promptement mise en œuvre permit de la faire cesser rapidement (cité par Fontenille).

Toutes les épidémies survinrent à proximité de la zone d'émergence de la savane humide ou de la savane sèche, le long de la véritable "ceinture amarile" qui s'étend du Sénégal à l'Ethiopie et au Kenya. Les populations rurales furent les plus touchées et le vecteur fréquemment incriminé au cours des phases initiales était un moustique sauvage anthropophile (*Ae. Africanus, Ae. Bromeliae, Ae. Furcifer*). Les villes ne furent cependant pas épargnées (par exemple Luanda en Angola, en 1971 ; plusieurs villes du sud-ouest du Nigéria en 1987 ; Buchanan au Liberia, en 1995).

Dans de nombreux pays, seule une zone géographique est exposée au risque d'épidémie grave. Cependant, l'expérience du Ghana (1977-1979) et du Nigéria (1986-1987) montre que la fièvre jaune peut être transportée d'un foyer épidémique à une région éloignée possédant un climat et un environnement différents et y provoquer une épidémie secondaire si les conditions sont favorables.

En dépit des risques potentiels liés à la FJ, celle-ci n'est généralement pas reconnue comme un problème endémique en Afrique. En règle générale, seuls sont enregistrés les cas groupés et les épidémies. Cela reflète le manque de sensibilité des déclarations de cas car il doit certainement se produire une transmission endémique du virus. Il est néanmoins difficile d'estimer la charge sanitaire réelle de cette infection endémique - voir chapitre 5.

Tableau 4 : Epidémies signalées au cours de la periode 1984-1996

Pays	Annee	Cas	Age	Sexe	Localisation	Periode	Statut	Autres commentaires
Angola	1988	37			Luanda (urbaine)			• 85 % de la population de Luanda vaccinée pour faire face à l'épidémie
Benin	1996	124			Atakora-Borgou	Juill.		
Burkina Faso	1984-1985	24			sud-est			• cas signalés à partir des données cliniques uniquement, survenus au même moment qu'une épidémie d'hépatite.
Cameroun	1990	173	51 % <5, 79 % <10		nord		enfants	
Cameroun	1994	10			Prov. Adamaoua	nov. - déc.		• épidémie limitée car survenue au cours de la saison sèche
Gabon	1994-1995	44	4 % <15	majorité hommes	nord-est, zone minière	nov. - jan	agents forestiers	• précédée par de fortes pluies
Ghana	1993-1994	118		Hommes 67 %	Nord-Ouest : District de Jiripa	oct. - mai		
Ghana	1996	27			Nord Est			
Guinée	1987	5			Siguiri (frontière)			• lié à l'épidémie malienne
Kenya	1992-1993	54	33 % <19	Hommes 65 %	Vallée de Kerio	sept - mars	hommes jeunes	• première épidémie signalée au Kenya
Libéria	1995	360			Buchanan	nov.		• la couverture vaccinale à Buchanan atteint 80 % après vaccination
Mali	1987	305	70 % <15	Hommes 62 %	près de Bamako	sept - nov.	enfants	• adultes protégés par la vaccination de masse de 1969 • risque urbain : on retrouve à Bamako des Aedes aegypti infectés
Mauritanie	1987	21			sud-ouest	oct. -déc.		• lié à l'épidémie malienne mais coïncide avec une épidémie survenue dans la vallée du Rift
Nigéria	1986-1992	18940	50 % adultes en 1987, 46 % en 1991	Hommes 58 % en 1987, 52 % en 1991	Oju, Oyo, Kano, Kaduna, Bauchi, Ipetu-Iyesa			• l'ensemble de la population était susceptible (en raison de l'absence de vaccination régulière et de la longue période écoulée depuis la dernière épidémie).
Nigéria	1993-1994	152	9 % <5 18 % <15	Hommes 57 %	Imo State	oct. - jan.		
Nigéria	1994	1227			Imo State	sept. - déc.		
Niger	1990							• maladie diffusée à partir d'une épidémie survenue au Nigéria. Première épidémie rapportée dans ce pays
Sénégal	1995	79		Hommes 53 %	Dist. de Koungeul	oct. - nov.		• 8000 personnes exposées. Campagne de vaccination éclair.
Sierra Leone	1995	33			Prov. de l'est	nov. - déc.		• un seul cas de FJ confirmé sérologiquement au cours des semaines suivant la survenue d'une épidémie de FJ dans la région frontalière de Buchanan au Liberia (33 cas suspectés).

3.6. Facteurs de risque

La distribution des cas en fonction de l'âge dépend du statut immunitaire de la population au moment de l'épidémie. En l'absence d'immunité naturelle ou conférée par vaccination de la totalité de la population, la distribution des cas suit la distribution démographique (par exemple, Nigéria, 1987). D'autre part, en cas d'exposition de la population à une épidémie et/ou de campagne de vaccination de masse quelques années plus tôt, on notera toujours un certain degré de protection chez les adultes qui seront relativement moins touchés par l'épidémie. En 1969 par exemple, la population du nord du Ghana fut immunisée à l'occasion d'une importante campagne menée à la suite d'une épidémie de FJ. Quand la FJ récidiva dans la même région en 1977-80, elle atteint surtout les enfants de moins de 15 ans, trop jeunes pour avoir été immunisés en 1969. C'est ainsi que 67 % des cas et 82 % des décès observés en 1977-80 se sont produits dans cette classe d'âge. Le même schéma se reproduisit dans plusieurs pays africains, dont le Burkina Faso en 1983, le Mali en 1987, le Cameroun en 1990, où plus de 70 % des cas concernaient des enfants de moins de 15 ans. Cela conduisit à recommander l'incorporation systématique du vaccin antiamaril au PEV dans les pays à risque de fièvre jaune.

Les conditions climatiques influent sur l'abondance du vecteur et sur la période d'incubation (temps écoulé entre l'absorption de sang et le moment de la première transmission) qui est plus brève quand la température s'élève. Les activités humaines peuvent également modifier la transmission en agissant sur l'abondance de l'hôte, négativement (chasse aux singes et donc diminution du nombre d'hôtes ; contrôle des moustiques) ou positivement (création de gîtes de ponte artificiels ; surpopulation). Les pratiques forestières telles que l'abattage des arbres peuvent accroître la transmission en provoquant des contacts plus étroits entre l'homme et les moustiques vivant dans la canopée (tableau 5).

Tableau 5 : Facteurs écologiques influençant la transmission de la fièvre jaune

VIRUS	• quantité de virus au début du cycle d'amplification • virulence
Vecteur	• abondance • longévité • tropismes • nombre de repas de sang par jour • durée de la période d'incubation du virus amaril chez le vecteur • compétence du vecteur
Vertebre	• abondance • taux d'immunité • susceptibilité (durée, degré de virémie)
Climat	• température • humidité • durée de la saison des pluies
Comportement Humain	• chasse aux singes • création de gîtes de ponte artificiels pour le vecteur (pots, pneus, etc.) • pratiques forestières • augmentation de la population • urbanisation • migration • instabilité politique

3.7. Données épidémiologiques américaines

Il existe deux types de cycles épidémiologiques en Amérique du Sud : le cycle selvatique et le cycle urbain. La dernière épidémie de type urbain eut lieu en 1954. Ces deux formes diffèrent par leur transmission : la forme urbaine se transmet par *A. aegypti* alors que la forme selvatique est transmise par la piqûre de moustiques du genre *Haemagogus* ou d'un autre type de moustiques vivant dans les arbres, préalablement infectés après s'être nourris sur un hôte vertébré infecté.[49] En 1949, les dix pays les plus touchés par la fièvre jaune urbaine (Brésil, Bolivie, Guyane britannique, Colombie, Equateur, Guyane française, Panama, Pérou, Surinam et Venezuela) menaient une importante campagne de destruction des sites de reproduction d'*A. aegypti*, aboutissant en 1965 à l'éradication de ce moustique et de la maladie dans la plupart des zones urbaines du continent.[59] Mais *A. aegypti* a désormais réinfesté la majeure partie de l'Amérique Centrale et du Sud et occupe des sites voisins des zones de transmission endémique de la fièvre jaune.[53]

La zone d'endémie correspond aux forêts pluviales drainées par les grands systèmes fluviaux, où le virus de la fièvre jaune circule "silencieusement" chez les singes mais l'émergence de cas humains est rare.[60] Des explosions épizootiques épuisent les populations de primates non-humains et 5 à 10 années peuvent s'écouler avant la reconstitution d'une population suffisante de primates non immunisés à reproduction lente pour permettre une transmission récurrente du virus.

Ces 25 dernières années, 115 cas en moyenne ont été rapportés chaque année en Amérique Latine. Dans les années 90, cinq pays d'Amérique Latine ont déclaré de la fièvre jaune : Pérou, Bolivie, Colombie, Equateur et Brésil. La Bolivie et le Pérou ont regroupé 82 % des cas humains (PAHO, 1998, communication personnelle). En 1995, le Pérou signala une épidémie de type selvatique concernant 440 cas, avec un taux de mortalité de 38 %. Il s'agissait de la plus importante épidémie survenue dans cette région depuis les années 1950. La fièvre jaune toucha principalement les personnes non vaccinées fréquentant les forêts dans le cadre d'activités de chasse, de pêche ou d'abattage de bois et qui furent infectées en entrant dans le cycle selvatique - 80 % environ des cas concernent des agents forestiers adultes jeunes de sexe masculin. La fièvre jaune sud-américaine peut donc être considérée comme une maladie professionnelle.[15]

Tableau 6 : Répartition par âge et par sexe des cas de fièvre jaune en Amérique du Sud

Pays	Année	< 1 an	1-15 ans	>15 ans	Ratio H : F
Bolivie	1997	0	13	87	2.9 :1
Brésil	1996-97	0	16	84	2.4 :1
Pérou	1997	0	10	90	3.2 :1
Total		0	15	85	

La circulation apparemment faible du virus pendant une longue période sur le continent américain peut s'expliquer par les campagnes de vaccination de masse et de lutte antivectorielle. La situation peut s'inverser brutalement comme on l'a observé dans le passé avec la fièvre jaune.[61] *Aedes aegypti* est présent dans les zones urbaines d'Amérique (y compris le sud des Etats-Unis).[62] *Aedes albopictus*, découvert sur le continent américain au milieu des années 1980 et probablement importé d'Asie avec des pneus de voiture usagés,[76] qui semble avoir une grande capacité d'adaptation, se trouve actuellement entre les galeries forestières et les zones urbaines infestées par *Aedes aegypti*,[60] et accroît ainsi le risque d'introduction de la fièvre jaune dans l'environnement urbain.[62]

Le risque d'épidémies de FJ en Amérique Latine a été souligné dans deux rapports récents publiés au Brésil. La transmission du virus de la fièvre jaune fut très importante pendant la saison des pluies dans l'état du Maranhao, au Brésil, en 1993 et 1994.[63] En 1993, un résultat positif pour la FJ fut obtenu chez 70 des 932 habitants du Maranhao soumis à des tests sérologiques, histologiques et/ou d'isolement du virus et quatre autres cas furent diagnostiqués sur des données cliniques et épidémiologiques. A Mirador (17565 habitants), la fréquence fut de 3,5 %, tandis que dans une zone rurale à risque de fièvre jaune (14659 habitants), la fréquence fut de 4,2 % ; 45,2 % des 62 infections étaient asymptomatiques. En 1994, 49 échantillons de sérum furent prélevés et 16 infections furent confirmées (deux par isolement du virus, deux par séroconversion et 12 par des tests sérologiques). L'étude estima qu'il s'agissait de la plus importante épidémie de fièvre jaune survenue au cours des 20 dernières années au Brésil et qu'elle était liée à l'absence de vaccination.

Après son éradication en 1954, *Aedes aegypti* réapparaît en 1976-77. Un deuxième vecteur potentiel de flavivirus, *Aedes albopictus*, est également présent dans certains états du Brésil, dont celui de Sao Paulo, depuis une dizaine d'années. L'analyse de la distribution des cas de FJ entre 1972 et 1994 a mis deux régions épidémiologiques en évidence.[64] Dans la première région, qui est la zone d'endémie, le virus amaril circule "silencieusement" chez les singes et l'émergence de cas humains est rare. Dans la seconde région, qui est la zone d'épidémie, il se produit des épizooties de façon plus ou moins cyclique et les cas humains peuvent être plus nombreux. Ces épidémies sont néanmoins considérées comme étant de type "selvatique" car *A. aegypti* n'y est pas impliqué. Depuis la région amazonienne, le virus progresse en suivant les galeries forestières des affluents de l'Amazone, du nord au sud. Des épidémies de dengue apparaissent dans tous les états et reflètent la distribution géographique d'*A. aegypti*. On a récemment découvert *A. aegypti* dans le sud de l'état du Para, dans la région de Carajas qui est considérée comme l'origine des principales épidémies de FJ. De plus, l'aire de distribution d'*Ae. Albopictus* augmente actuellement, en particulier dans les zones suburbaines. Ce vecteur potentiel occupe une place intermédiaire entre les galeries forestières où circule le virus de la FJ, et les agglomérations urbaines infestées par *Ae. Aegypti*. L'importance d'une surveillance accrue de la situation épidémiologique de la FJ au Brésil a donc été soulignée.

3.8. La fièvre jaune en Asie

En 1934, Dudley s'inquiétait déjà du risque d'extension de la fièvre jaune de sa zone d'endémie d'Afrique occidentale à la côte d'Afrique orientale, et de là à l'Asie.[65] Depuis lors, plusieurs épidémies ont éclaté : au Soudan en 1940,[66] en Ethiopie en 1960-62[67] et au Kenya en 1992-93,[68,69] mais la fièvre jaune n'a jamais atteint l'Asie. Plusieurs raisons ont été avancées mais aucune n'est vraiment satisfaisante :

1) la fièvre jaune n'a jamais été introduite en Asie
2) la susceptibilité humaine est variable
3) il existe une protection croisée entre les flavivirus
4) il n'existe pas de cycle d'entretien ou
5) la compétente et/ou le comportement du vecteur varient (C. Leake 1977, communication personnelle).

3.8.1. La fièvre jaune n'a jamais été introduite en Asie ?

Les occasions d'introduction et de diffusion de la fièvre jaune en Asie furent nombreuses. L'ouverture du Canal de Panama en 1914 augmenta les contacts directs des ports asiatiques avec les anciennes zones d'endémie de la maladie.[32] Les risques d'introduction de la fièvre jaune en Asie augmentèrent avec l'accroissement des transports aériens depuis les années 1960. Environ 200 000 passagers ont débarqué chaque année à l'aéroport de Calcutta entre 1982 et 1988, dont 25 % n'ont été soumis à aucun examen de la validité de leur vaccination antiamarile.[70]

3.8.2. La susceptibilité humaine est variable ?

On n'a aucune preuve convaincante de différences innées de susceptibilité à la FJ. La susceptibilité apparemment moindre de la population indienne à la FJ semble due à une protection croisée avec d'autres flavivirus. Sur les 876 échantillons de sérum collectés en Australie, à Ceylan, en Chine, à Java, en Inde, en Malaisie, aux Philippines et en Syrie en 1937, deux seulement assuraient une protection contre la fièvre jaune. Tous deux provenaient d'Inde et, pour autant qu'on sache, aucun des deux donneurs n'avait été exposé à la fièvre jaune.[71]

Pendant les guerres napoléoniennes, sur les 408 officiers du 10e Régiment d'Infanterie ayant contracté la fièvre jaune à Gibraltar en 1815 après avoir servi en Inde, quatre seulement moururent, contre 21 parmi les 55 officiers qui n'avaient pas été en Inde (taux de mortalité respectif de 1 % et 38 %).[72] Après l'émancipation des esclaves dans les Antilles britanniques en 1838, des centaines de milliers de personnes furent amenés d'Inde pour travailler dans les plantations de canne à sucre. Ces immigrants indiens furent peu affectés par les épidémies de fièvre jaune survenues chez les nouveaux émigrés européens.[73]

Le problème des différences de susceptibilité génétiques ou raciales mérite une analyse plus approfondie. On sait que certains déterminants génétiques influent sur la physiopathologie des infections à flavivirus et que la résistance de la souris au virus de la fièvre jaune est déterminée par un allèle autosomique dominant (*Flv*). On a également pu montrer que les caractères génétiques influencent les réponses immunitaires aux flavivirus chez la souris. On connaît cependant mal l'influence des facteurs génétiques sur les réponses humaines à l'infection amarile. Les publications anciennes font fréquemment état de différences raciales à propos de la mortalité de la fièvre jaune, le taux s'étant avéré plus bas chez les noirs que chez les blancs au cours des épidémies survenues en Afrique occidentale, en Afrique tropicale et aux Etats-Unis.[74,75] On ignore si la résistance apparemment accrue des noirs traduit une immunité acquise ou si elle résulte de facteurs génétiques. Dans le cas de la dengue, la fréquence de la fièvre hémorragique fut plus élevée chez les blancs que chez les noirs au cours de l'épidémie cubaine de 1981, phénomène qu'aucune différence raciale en matière d'état immunitaire n'a pu expliquer. On a également constaté une association entre l'haplotype HLA et la gravité de la maladie chez les patients atteints de dengue hémorragique. Seules des études épidémiologiques et sérologiques soigneusement contrôlées, menées dans le cadre d'épidémies affectant les deux races permettront de résoudre la question d'une différence de susceptibilité à la fièvre jaune liée à la race. (Monath, T.P. Written communication, 1998)

3.8.3. Protection croisée entre flavivirus ?

L'observation de réactions sérologiques croisées entre flavivirus a compliqué le diagnostic biologique et on a constaté que l'immunité croisée vis-à-vis d'autres flavivirus modifie la susceptibilité aux autres infections à flavivirus. Un certain degré de protection peut résulter de la présence d'anticorps dirigés contre des épitopes communs à d'autres flavivirus éloignés.[76]

Une petite étude de la réponse à la vaccination antiamarile, menée vers 1960 chez des soldats malais, montra que la plupart des soldats étaient porteurs avant la vaccination d'anticorps présentant une réaction croisée avec les anticorps dirigés contre le virus amaril. Le taux de réponse post-vaccinale fut comparable chez les sujets, indépendamment de la présence ou de l'absence préalable d'anticorps mais le taux d'anticorps obtenu fut plus bas chez les premiers.[77]

On a supposé que l'immunité vis-à-vis de la dengue protège contre la fièvre jaune clinique ou, par l'intermédiaire d'une diminution de la virémie, qu'elle réduit la possibilité d'une diffusion secondaire après une introduction fortuite.[4] Cependant, le test de protection par la souris n'a pas confirmé l'hypothèse d'une protection contre la fièvre jaune conférée par une dengue car on a constaté que le sang-sérum prélevé chez un sujet ayant guéri d'une dengue ne contient aucune structure immunitaire dirigée contre la fièvre jaune.[78] Une protection croisée peut cependant dépendre du virus particulier responsable de l'infection primaire, de l'intervalle séparant l'infection primaire de l'infection secondaire et de caractères quantitatifs et qualitatifs de la réponse immunitaire hétérologue, dont la réponse immune cellulaire.

3.8.4. Absence du cycle d'entretien ?

Les cycles selvatique, mixte et urbain de la fièvre jaune exigent des vecteurs différents. Tout chaînon manquant peut entraîner la rupture des cycles et la fin d'une épidémie. L'environnement est divisible en "niches" occupées par une ou plusieurs espèces d'organismes. Une espèce est si étroitement adaptée à sa niche dans l'environnement local qu'elle a peu de chances d'être remplacée par une espèce étrangère migrante.[65] Dans la zone d'émergence d'Afrique orientale, il s'est avéré que les souches d'*Aedes bromeliae* ne piquent pratiquement pas l'homme. Le lien entre le cycle d'entretien forestier et l'instauration d'un cycle urbain *Aedes aegypti*-homme a donc été brisé.[79] Par ailleurs, Dinger et ses collaborateurs signalèrent dès 1929 la transmission de la fièvre jaune à Java par *Aedes (Stegomyia) albopictus*,[12] qui possède la capacité de relier les cycles selvatique et urbain de la fièvre jaune.[80] On trouve *A. albopictus* de Madagascar jusqu'en Asie (Japon, Corée et nord de la Chine).[81] De plus, il existe une importante population de singes du genre *Macacus rhesus*, extrêmement susceptibles au virus, dans la plaine de l'Indus et du Gange. *M. sinicus* est également une espèce susceptible présente dans la région du Deccan (sud de la rivière Godavari) [12]. Il n'y a donc aucune raison expliquant l'absence de cycles d'entretien en Asie.

3.8.5. Variation de la compétence et du comportement du vecteur ?

Les souches asiatiques d'*Aedes aegypti* peuvent être de moins bons vecteurs du virus de la fièvre jaune que les souches africaines ou américaines.[4] Les expériences menées par Hindle en 1929 ont montré que la seule souche indienne d'*A. aegypti* constitue un vecteur moins efficace que les souches africaines de moustiques pour la souche virale en question.[82] Mais les études d'Aitken et Tabachnick ont montré que les populations asiatiques d'*A. aegypti* sont de meilleurs vecteurs que celles d'Afrique occidentale.[83] Miller et ses collaborateurs ont également montré qu'en cas d'une densité de population élevée, un moustique représentant un vecteur incompétent peut initier et entretenir une transmission du virus aboutissant à une épidémie.[84] L'incompétence du vecteur représente donc une explication difficilement soutenable de l'absence de la fièvre jaune en Asie.

En résumé, on ignore pourquoi la fièvre jaune ne s'étend pas à l'Asie mais rien n'indique que cela ne se produira jamais. Tous les pays du sud-est asiatique devraient vérifier que les personnes arrivant de pays à risque de fièvre jaune d'Amérique latine et d'Afrique sont correctement vaccinées contre cette maladie.

4. Rapport côut/efficacité de la vaccination antiamarile

On pense que les vaccinations assurées par le PEV ont l'un des meilleurs rapports coût/efficacité en matière de survie infantile, le coût étant de 10 à 15$ par enfant.[85] Le Groupe Technique Commun OMS/UNICEF pour la vaccination en Afrique a recommandé en 1988 l'incorporation du vaccin antiamaril aux programmes de vaccination infantile systématique dans les pays à risque de fièvre jaune, et le Rapport sur le Développement du Monde rédigé en 1993 par la Banque Mondiale a lui aussi chaudement recommandé l'incorporation du vaccin antiamaril au PEV dans les pays à risque.[15]

Le vaccin antiamaril souffrait auparavant d'une résistance médiocre à la chaleur. L'utilisation de meilleurs agents stabilisants a permis d'obtenir un produit dont la durée de conservation est de deux ans à une température comprise entre -20°C et +4°C. En 1995, sept des onze fabricants de vaccins agréés par l'OMS produisaient des vaccins satisfaisant aux critères de stabilité.[86] L'actualisation de cette situation sera abordée au cours de la conférence.

Il n'existe qu'une seule publication d'analyse coût/efficacité de la prévention vaccinale de la fièvre jaune par rapport aux campagnes de vaccination de masse effectuées en urgence ; elle fut réalisée par Monath et Nasidi (1993) pour le Nigéria, en adoptant des hypothèses classiques de couverture et d'efficacité vaccinales. Les modèles utilisés sont décrits en détails dans l'article "Le vaccin antiamaril doit-il être ajouté au Programme Élargi de Vaccination (PEV) en Afrique ? Analyse du rapport coût/efficacité au Nigéria".[87] A partir d'hypothèses fondées sur des données tirées d'autres pays africains, on a pu estimer à 0,65$ par enfant complètement immunisé le coût de l'addition du vaccin contre la fièvre jaune, alors que le coût de la vaccination en urgence était de 7,84$ par personne. Pour une épidémie d'importance modérée, le rapport coût/efficacité de la vaccination de masse en urgence en vue d'un contrôle hypothétique de l'épidémie de fièvre jaune fut le double de celui du PEV. Cependant, l'efficacité du PEV fut sept fois plus grande en termes de nombre de cas et de décès prévenus.[87]

En Gambie, le vaccin antiamaril a été ajouté au PEV en 1979, après une campagne de masse couronnée de succès permettant à 97 % de la population de plus de 6 mois de recevoir une dose de vaccin. Aucun cas de fièvre jaune n'a été rapporté ultérieurement par la Gambie. L'addition du vaccin antiamaril n'a pas augmenté significativement le coût unitaire de l'immunisation conférée par le PEV. D'après le coût estimé du PEV avec et sans le vaccin antiamaril, le coût total moyen par dose de vaccin antiamaril a présenté une différence de 0,01$ seulement (en ajoutant le coût du vaccin antiamaril au coût total du PEV et en calculant la moyenne pour toutes les doses de vaccin administrées).[88] Cependant, le coût moyen PAR ENFANT a nettement augmenté avec l'addition d'un autre vaccin.

Des inquiétudes sont apparues en ce qui concerne le caractère abordable des programmes d'immunisation nationaux et l'accent a été mis sur la nécessité de poursuivre l'aide aux donneurs, la recherche d'autres mécanismes de financement et l'examen des politiques destinées à accélérer et maintenir la couverture vaccinale.[85] L'intégration du vaccin antiamaril au PEV doit se faire dans le cadre d'un renforcement des programmes d'immunisation en général dans un grand nombre de pays affectés, dans lesquels les infrastructures actuelles sont insuffisantes pour permettre la réalisation de programmes systématiques.

On ignore le coût des campagnes d'immunisation préventive (par rapport aux campagnes lancées devant une épidémie). La promotion croissante des campagnes de vaccination contre la rougeole pose la question de l'intégration du vaccin antiamaril à ces campagnes. Il est intéressant de noter que dans la plupart des campagnes réalisées au cours des premières décennies des programmes d'immunisation contre la fièvre jaune, on pratiquait la vaccination par scarification ou à l'aide d'un injecteur sans aiguille. Ces méthodes ne sont plus recommandées ; l'OMS en particulier ne recommande plus l'emploi des injecteurs sans aiguille car il est difficile d'assurer qu'ils sont dénués de tout risque de transmission d'infections par le sang. Les campagnes de masse utilisant des aiguilles et des seringues auto-destructibles sont probablement plus coûteuses et exigent peut-être davantage de moyens humains. L'inclusion du vaccin antiamaril dans les campagnes de vaccination antimorbilleuse pourrait également soulever la question des vaccinations de rappel. Pour contrôler/éradiquer la rougeole, il faudrait procéder à des campagnes de rappel tous les 5 ans environ (ou même plus fréquemment, en fonction de la couverture assurée par le programme systématique). Il n'est pas nécessaire de répéter la vaccination antiamarile, bien qu'on manque de données sur ses éventuels effets indésirables.

Les campagnes d'immunisation dans les pays à faible revenu nécessitent l'importation d'une importante quantité de matériel participant à la chaîne du froid, de fournitures, de véhicules et une assistance technique des pays développés pour réussir à atteindre la couverture visée dans un bref délai. Ces programmes nationaux sont sensibles aux ruptures de stock de matériel, aux pannes de véhicules et n'ont guère de moyens financiers propres leur permettant de faire face aux frais de fonctionnement récurrents à ce niveau d'activité. L'augmentation rapide du taux de couverture est parfois suivie de périodes d'activité vaccinale faible dans certains pays, faisant ainsi la preuve de la nécessité d'adopter des stratégies de vaccination pouvant être maintenues dans l'avenir.[85] Les vaccinations de masse exigent un effort bien coordonné et planifié de la part des autorités nationales, une promotion sociale intense et une direction efficace.[89]

Le coût de l'incorporation du vaccin antiamaril à des programmes d'immunisation (vaccination systématique de nourrissons et/ou campagnes de prévention dans les zones à haut risque) est essentiellement lié au coût du vaccin (12 à 25 cents par dose) et d'un matériel d'injection et d'élimination sûr (13 cents environ par injection). En 1995, on a estimé que la fourniture du vaccin antiamaril aux 31 pays à risque (à cette époque), soit une population totale de 18 millions de nourrissons, coûterait de 4 à 5 millions de dollars par an (S. Robertson, rapport non publié, 1995). Comme le vaccin antiamaril peut être administré conjointement aux vaccins du PEV, son administration ne requiert pas de visite supplémentaire à un centre de soins, ce qui diminue sensiblement le coût total. En pratique cependant, le personnel sanitaire de nombreux pays est réticent à pratiquer une injection supplémentaire de vaccin

antiamaril chez des enfants qui reçoivent déjà deux injections (par exemple ceux qui se présentent tardivement pour le DTP et qui reçoivent donc le DTP et le vaccin antimorbilleux le même jour). On demande alors aux mères de revenir pour le vaccin antiamaril, ce qui accroît le coût du programme et diminue la couverture car de nombreuses mères ne reviennent pas.

Comme le montrent le chapitre 6 et le tableau 9, la couverture actuelle par le vaccin antiamaril dans la plupart des pays qui l'utilisent ne suffit pas pour prévenir une épidémie. L'épidémie sénégalaise de 1995 éclata alors que la couverture était estimée à 46 % (cité dans [47]) ; et dans le même pays, une épidémie se produisit en 1987 malgré des taux d'immunité antérieurs de 57 % chez les enfants de moins de 10 ans.[102] La prévention d'une épidémie chez l'homme exige une prévalence de l'immunité comprise entre 60 % et 90 % selon le taux d'agressivité et la compétence du vecteur.[87]

Une stratégie permettant l'administration du vaccin antiamaril avec la même seringue que le vaccin antimorbilleux ne permettrait pas seulement de réduire les coûts (le coût d'un matériel d'injection sûr double plus ou moins le coût de chaque dose de vaccin antimorbilleux ou antiamaril) elle augmenterait probablement aussi la couverture. Une étude réalisée au Mali utilisait un vaccin combiné dans lequel le vaccin antiamaril 17D et le vaccin antimorbilleux de Schwarz avaient été lyophilisés ensemble[91] (Soula et coll., 1991). Cette étude montra un taux de séroconversion aux deux composants élevé. Une préparation combinée de vaccin antimorbilleux et antiamaril faciliterait l'obtention d'un degré de couverture élevé mais en raison de la limitation du marché aux pays à risque de fièvre jaune, sa production est peu intéressante pour les fabricants. Sa distribution pourrait également être compliquée dans les pays où seules certaines régions ont un risque de FJ, de sorte que les centres de soins de certaines zones n'auraient besoin que d'un vaccin antimorbilleux mono-antigénique, alors que d'autres auraient besoin de la préparation combinée.

Les études menées en Côte d'Ivoire et au Cameroun ont montré que le mélange du vaccin antiamaril et du vaccin antimorbilleux immédiatement avant l'injection entraîne le même taux de séroconversion que l'administration séparée de ces deux vaccins (Lhuilier et al., 1989 ; Mouchon et al., 1990). Dans ces études cependant, les investigateurs administraient le mélange vaccinal reconstitué dans un délai d'une heure et non après plusieurs heures comme cela se produirait dans un centre de vaccination ordinaire. Aucune donnée suffisante n'est disponible sur la stabilité du vaccin antiamaril mélangé avec le vaccin antimorbilleux et conservé plusieurs heures[94]. Une fois reconstitué, le vaccin antiamaril conserve sa puissance pendant trois heures s'il est maintenu dans de la glace mais il perd de sa puissance beaucoup plus rapidement s'il est conservé à température ambiante. Il serait donc indispensable de conserver le vaccin dans la glace. Il faudrait également prendre des précautions strictes pour prévenir toute contamination bactérienne. Nous manquons également de données sur les effets secondaires causés par le mélange de vaccins de producteurs différents.

Les analyses coût/efficacité devraient également tenir compte des facteurs modifiant l'efficacité et la tolérance du vaccin. Pour des raisons théoriques, il vaut mieux éviter d'utiliser le vaccin antiamaril chez les femmes enceintes, quoique les avantages soient supérieurs aux risques dans le cadre d'une épidémie. Une étude réalisée au Nigéria a montré une diminution du taux de séroconversion avec le vaccin antiamaril chez les femmes enceintes [87]. Le vaccin antiamaril n'est pas recommandé chez les sujets atteints

d'une infection symptomatique à VIH ou chez les autres sujets immunodéprimés [69]. Une étude ivoirienne récente a mis en évidence une faible réponse au vaccin antiamaril chez des enfants de 7 à 14 mois infectés par le VIH. 17 % seulement des 18 enfants VIH-positifs ont présenté une séroconversion appropriée, contre 74 % des 54 enfants non infectés par le VIH.[133] Il est indispensable d'évaluer les conséquences de l'infection par le VIH sur la vaccination antiamaril de masse dans les zones de prévalence élevée de l'infection à VIH.

5. Surveillance

5.1. Définition de la surveillance

La surveillance et une réponse rapide aux menaces reconnues de la maladie sont à la base de toute prévention. Un programme de surveillance bien conçu et bien mis en œuvre peut permettre la détection d'un nombre inhabituels de cas d'une maladie, de documenter l'extension géographique et démographique d'une épidémie, d'estimer l'importance du problème, de définir l'histoire naturelle de la maladie, d'identifier les facteurs responsables de son émergence, de faciliter les recherches biologiques et épidémiologiques et d'évaluer l'efficacité des mesures spécifiques prises. L'efficacité de la surveillance dépend de la vitesse de communication et d'analyse des résultats.[10]

La surveillance de facteurs tels que la croissance d'une population et ses migrations, l'abondance des vecteurs (par exemple, l'effet de la dissémination d'*Aedes albopictus*, un vecteur potentiel de la fièvre jaune sur le continent américain, Etats-Unis compris), les projets de développement modifiant l'environnement (par exemple la déforestation au Brésil), et les facteurs environnementaux naturels (température et pluviométrie : par exemple, le réchauffement global et les effets de "El Nino") est un élément essentiel. Ces facteurs peuvent influer à la fois sur l'extension de la fièvre jaune et sur l'efficacité des mesures prises pour la contrôler.

Les rapports officiels ne font pas une description exacte de la fréquence et de la distribution de la fièvre jaune. Les preuves d'activité obtenues par les enquêtes sérologiques sont elles aussi largement insuffisantes ou dépassées.[4] Les cas rapportés à l'OMS ne montrent que la présence du virus et sous-estiment énormément le nombre réel de cas.[49] Dans 7 études épidémiologiques réalisées à l'occasion d'épidémies de fièvre jaune au cours des 25 dernières années en Afrique, la mortalité et la morbidité ont été constamment sous-estimées de 10 à 500 fois.[61] La majorité des infections légères sont méconnues, ce qui explique le taux de mortalité élevé calculé à partir de ces rapports.[49]

Seuls des efforts limités ont été faits pour préciser la fréquence de la fièvre jaune endémique. Au Nigéria (1970-71), le diagnostic biologique de fièvre jaune a été porté chez 2 (1 %) patients sur 205 patients ictériques hospitalisés dans des zones exemptes de toute activité épidémique.[95] D'après les résultats d'études sérologiques menées au Nigéria et compte tenu d'un rapport infection/maladie de 7/1, la fréquence annuelle de l'infection patente a été estimée à 1,1-2,4/1000 et le taux de mortalité due à la fièvre jaune à 0,2-0,5/1000.[87] Tout en signalant que la fièvre jaune endémique peut être la cause "silencieuse" d'une morbidité significative, la fréquence est 25 à 50 fois inférieure à celle mesurée au cours des épidémies et est donc inférieure au seuil de détection des systèmes de surveillance passive actuels. L'activité continue de

la FJ au Kenya après l'épidémie de 1993 détectée grâce à une surveillance active confirme ce point de vue. Il est probable que l'activité endémique de la fièvre jaune soit géographiquement focalisée et qu'elle varie considérablement d'une année à l'autre mais tout en provoquant plusieurs milliers de décès annuellement en Afrique occidentale. Cela justifie pleinement l'immunisation préventive mais on manque de données tirées de la surveillance ou d'enquêtes sérologiques (Monath T.P., communication écrite, 1998).

La surveillance peut prendre de nombreuses formes dont chacune présente des avantages et des inconvénients (tableau 6). Bien que la plupart des infections par le virus amaril n'entraînent pas d'ictère, ce signe est le plus simple sur lequel fonder les déclarations de cas. La plupart des pays disposent d'un système de déclaration des cas d'hépatite ou d'ictère, qui peut être adapté de façon à fournir des informations sur la survenue de cas de fièvre jaune présumés. Un taux de mortalité anormalement élevé chez les patients ictériques pourrait traduire une éventuelle flambée de fièvre jaune.

Les mesures ci-après sont indispensables à une surveillance efficace de la FJ : identification des patients suspects, étude rapide de chaque cas présumé avec prélèvements d'échantillons biologiques appropriés, transport des échantillons jusqu'au laboratoire dans des glacières, réalisation fiable d'examens biologiques, envoi si besoin des échantillons à un laboratoire plus spécialisé s'il faut effectuer d'autres examens et communication rapide des résultats au niveau du district et au niveau national pour que les mesures appropriées de lutte contre la maladie, dont la vaccination de masse, puissent être mises en œuvre.[15] L'étude du système de surveillance kenyan par sentinelles décrit ci-après passe en revue quelques unes des difficultés pratiques rencontrées dans l'exécution de ces mesures.

La surveillance active prend la forme de contacts réguliers entre les agents de surveillance et le personnel hospitalier et/ou d'enquêtes périodiques maison par maison, qui permettent de recueillir des informations plus complètes sur la fréquence de la FJ et ses facteurs de risque. Une surveillance active peut être tout particulièrement indiquée dans la zone écologique d'émergence (savane humide). Les enquêtes sérologiques annuelles chez les jeunes enfants peuvent elles aussi apporter des renseignements importants sur la circulation du virus amaril (puisque la plupart des infections sont infra-cliniques). Les enquêtes réalisées pendant la saison sèche permettent de déceler une augmentation de la séropositivité depuis la saison des pluies précédente et contribuent ainsi à prévoir le risque d'une nouvelle augmentation au cours de l'année suivante. Les recherches d'anticorps antiamarils chez les singes permettent également de surveiller la circulation du virus de la FJ.[10] (annexes III, IV et V). En raison de l'association entre l'augmentation des isolements de virus amaril chez les moustiques vecteurs et les épidémies de fièvre jaune en Afrique occidentale, les vecteurs ont été surveillés par l'Institut Pasteur au Sénégal et en Côte d'Ivoire.

Pour améliorer la surveillance, l'OMS AFRO a développé un atelier de formation et un guide de terrain destiné à l'équipe chargée au niveau du district de la surveillance de la maladie dans le cadre du PEV, et qui met l'accent sur la poliomyélite, la rougeole, le tétanos néonatal et la fièvre jaune. Un certain nombre d'ateliers biologiques consacrés au diagnostic de la fièvre jaune se sont tenus en Afrique dans les années 1990, dans les pays anglophones et francophones (Dr S. Robertson, rapport de mission

non publié, septembre 1995). Les mesures prises pour renforcer le réseau de laboratoires s'occupant de la FJ ont découlé du succès du programme de surveillance biologique de la polio de l'OMS. L'OMS révise actuellement ses éléments de surveillance de référence et a développé des définitions de cas cliniques, des modalités de surveillance et des formulaires d'étude des cas (annexe), et a défini les données minimales à recueillir et l'analyse des données à effectuer.

L'un des principaux objectifs de la surveillance de la FJ étant la détection précoce des flambées épidémiques, une formation appropriée et la mise à disposition de moyens permettant de préparer la réponse aux épidémies constituent un complément indispensable de la surveillance. La réponse à l'épidémie consiste en une immunisation de masse au niveau local, avec extension possible aux régions voisines. Les données relatives à l'incidence en fonction de l'âge facilitent la décision concernant le choix de la tranche d'âge à inclure dans la vaccination de masse. L'OMS conserve un stock de vaccins qui peut être rapidement mis à disposition en cas d'épidémie. Un spécialiste de la lutte antivectorielle devra également être consulté pour déterminer s'il convient de prendre des mesures spécifiques de lutte contre les moustiques.

Outre la surveillance de la maladie, celle de la couverture assurée par la vaccination doit également être améliorée. Des données sur la fréquence de la FJ et la couverture vaccinale sont incluses dans le système de surveillance informatisée EPI de l'OMS depuis 1991. La comparaison des couvertures assurées par les vaccins antiamaril et antimorbilleux révèle des occasions d'immunisation manquées qui peuvent être dues à des problèmes d'approvisionnement en vaccins et/ou à des craintes concernant la pratique d'injections multiples le même jour.

En Amérique du Sud, la surveillance systématique de la fièvre jaune a été renforcée par l'examen histo-pathologique de d'échantillons de foie prélevés après la mort de patients décédés à la suite d'une maladie fébrile aiguë.[15] Le "viscérotome" fut inventé par Rickard en 1930[35] pour permettre le prélèvement rapide et simple de fragments hépatiques sur le terrain.[96] De 1500 échantillons hépatiques recueillis en 1931 et 13 733 échantillons obtenus en 1932, ce programme fut étendu en 1940 à plus de 30 000 viscérotomies par an dans le seul Brésil. En 1949, plus de 400 000 échantillons de foie furent prélevés et examinés. Ce programme de viscérotomie s'est rapidement étendu à la Bolivie et à la Colombie. Les examens anatomo-pathologiques ont confirmé les tests de séroprotection mais alors que les tests de séroprotection positifs révélaient l'existence de foyers anciens ou potentiels,[35]l'examen du foie offre l'avantage d'identifier des foyers actifs de FJ. La surveillance de la FJ repose toujours sur la viscérotomie en Amérique du Sud. Mais même avec la surveillance post-mortem, on estime que seul un faible pourcentage des cas de fièvre jaune est décelé.[10] Les pays du continent américain ont rapporté 2238 cas à la Pan American Health Organization (PAHO) entre 1965 et 1984. Ce chiffre, qui repose essentiellement sur des résultats de viscérotomies, ne donne qu'une vision incomplète de la fréquence réelle de la maladie.[97]

L'OMS n'a pas mis l'accent sur la surveillance histo-pathologique en Afrique parce que les patients ont plus de chances de mourir chez eux et que les familles sont réticentes à autoriser une autopsie.[12]

Dans la région Afrique, jusqu'à une date récente, l'approche diagnostique de la FJ reposait sur la sérologie (CFT, HI et NT [chez la souris ou sur cultures cellulaires]). De plus, des travaux ont été menés sur l'isolement du virus, là encore chez la souris et sur cultures cellulaires. Ces tests ont été fastidieux et contrariés par des problèmes de réactions croisées avec de nombreux flavivirus présents en Afrique. A l'heure actuelle, on apprend aux techniciens à pratiquer le dosage des IgM qui est plus rapide, très sensible et spécifique, même en présence d'autres flavivirus. Ce test a été utilisé en 1995 pendant l'épidémie survenue au Liberia. Bien que plusieurs laboratoires soient en mesure d'effectuer le test IgM ELISA, ils n'ont pas été pleinement utilisés. Comme l'a montré l'expérience kenyane, la surveillance fondée sur les données biologiques a un champ d'action limitée et n'a pas un rapport coût/efficacité aussi favorable qu'une surveillance clinique et épidémiologique bien organisée incluant un diagnostic biologique. Le diagnostic biologique n'est utile que quand il est intégré à un système de surveillance clinique et épidémiologique fiable et sur lequel on peut compter (Tomori O., communication personnelle, 1998).

Tableau 7 : Méthodes de surveillance de la fièvre jaune

Methode	Avantages	Inconvenients	Exemples
Surveillance passive systématique par déclaration des cas	• indique la présence du virus et l'activité de la fièvre jaune dans la zone • si un taux de déclaration élevé est possible, peut être la méthode de surveillance clinique la plus sensible	• déclarations insuffisantes ; le système passif sous-estime de 10 à 250 fois la fréquence réelle de la maladie et de 20 à 5000 fois la fréquence de l'infection • retard moyen de deux mois en Afrique • diagnostic clinique difficile	• 34 pays actuellement à risque : voir annexe II
Surveillance de la couverture vaccinale	• donne une idée des performances du programme d'immunisation • une couverture faible fait évoquer le risque d'épidémie • contrôle des occasions manquées	• nécessité d'un système de déclaration correct et fiable • 31 % seulement des pays ont rapporté une couverture vaccinale vis-à-vis de la FJ en 1995	• L'OMS fournit chaque année un rapport global sur le programme du PEV
Surveillance sentinelle	• peut fournir des données de meilleure qualité • en cas de foyer de FJ dans un pays, il est possible de concentrer les moyens disponibles sur les zones concernées	• coûteux • rôle essentiel des laboratoires • intégration difficile aux activités de santé publique menées par les gouvernements • la localisation de l'activité de la FJ peut être impossible à prévoir	• Kenya, 1993 - (vallée de Kerio)
Examen des dossiers hospitaliers	• donne une idée de l'incidence hospitalière et de la distribution géographique de la FJ	• tous les patients ne sont pas hospitalisés • biais de sélection	• Nigéria 1994
Enquête de maison à maison	• fournit une estimation de l'incidence et des % en fonction de l'âge et du sexe	• "autopsie verbale" : difficultés à distinguer la FJ de maladies donnant le même tableau • biais d'information	• Nigéria (village d'Obibi), 1994
Enquête sérologique	• révèle les foyers anciens ou potentiels • donne une idée de l'état d'immunité de la population et de la circulation du virus de la FJ dans une région • l'emploi du dosage des IgM peut mettre en évidence une activité récente de la FJ	• les réactions croisées avec d'autres flavivirus complique l'interprétation des résultats	• Afrique 1931-1935 (a contribué à définir les limites de la fièvre jaune endémique)
Viscérotomie	• les examens anatomo-pathologiques confirment les tests de séroprotection • décèle les cas de FJ non confirmés et atypiques • révèle les foyers actifs	• pas très sensible • les cas déclarés sont essentiel lement les cas mortels • application infructueuse en Afrique où les enregistrements des décès et les pratiques d'inhumation sont mal contrôlées	• Amérique du Sud de 1930 à aujourd'hui • les pays du continent américain ont déclaré 2238 cas entre 1965 et 1984

Tableau 7 : *(Suite)*

Methode	Avantages	Inconvenients	Exemples
Etude entomologique	• confirme la transmission du virus aux moustiques • limitée à la recherche dans les foyers d'enzootie • l'isolement du virus amaril chez les vecteurs se corrèle avec les épidémies humaines ; peut annoncer un risque accru	• le recueil d'un nombre suffisant de moustiques adultes exige de grands efforts • peut empêcher les autorités sanitaires à améliorer leurs activités de contrôle, en particulier dans les zones rurales et forestières	• Côte d'Ivoire, 1982 • Sénégal, 1993 Surveillance systématique dans la région de Kedougou, Sénégal, depuis 1976 • Burkina Faso 1983-86
Examen sur les singes	• détermine la présence de la fièvre jaune et fournit un index quantitatif du taux de transmission du virus • une épizootie peut précéder une épidémie	• pas pratique à grande échelle • raisons écologiques : les singes doivent être abattus	• Colombie 1936, 1942 Des singes sentinelles ont été utilisés pour déceler l'activité de la FJ selvatique en Ouganda • Trinidad 1988-89 • Sénégal 1993

5.2. Surveillance par sentinelles de la fièvre jaune au Kenya[98]

Bien qu'on ait régulièrement rapporté des flambées épidémiques de fièvre jaune en Afrique orientale depuis 1940, la première épidémie de fièvre jaune signalée au Kenya débuta en septembre 1992 et se poursuivit jusqu'en mars 1993. Une surveillance par sentinelles fut instaurée à la suite de cette épidémie, portant initialement sur 13 établissements de soins de la Vallée du Rift, puis étendue à son nombre actuel de 43 établissements. Une unité d'appui épidémiologique fut créée au laboratoire du Kenya Medical Research Institute (KEMRI) pour établir le lien entre les éventuelles émergences de la maladie sur le terrain et les moyens diagnostiques disponibles dans le laboratoire à distance.

Les équipes de surveillance se composent de personnes recrutées localement, formées sur place et supervisées par un ou plusieurs épidémiologistes. Ils ont pour tâche de prélever les échantillons à envoyer aux laboratoires pour confirmer un diagnostic présumé. Des moyens de transport adéquats et des moyens de communication rapides sont indispensables à l'étude et au contrôle des épidémies. En juillet-août 1997, le système a été analysé[98] et les résultats marquants sont résumés ci-après.

5.2.1. Objectif de la surveillance par sentinelles au Kenya

Améliorer les possibilités de détection, de diagnostic et de prévention des épidémies de fièvre jaune au Kenya (et dans toute la région de l'est de l'Afrique) à l'aide de programmes de formation et d'éducation qui sensibilisent à cette maladie, améliorer la détection par les examens anatomo-pathologiques, favoriser une réponse et une planification rapides et inciter à la prise de mesures d'isolement des cas suspects,

- en améliorant les connaissances et en sensibilisant les médecins kenyans et les praticiens hospitaliers à la fièvre jaune
- en créant un certain nombre de stations sentinelles équipées pour le recueil d'échantillons à envoyer aux laboratoires appropriées à des fins d'examen anatomo-pathologique et immuno-histo-chimique

- en améliorant les possibilités diagnostiques du KEMRI en ce qui concerne les fièvres hémorragiques virales et les autres maladies virales.

5.2.2. Définition de la fièvre jaune dans le cadre de la surveillance

Les patients présentant deux au moins des cinq symptômes ou signes suivants doivent être déclarés comme des cas présumés de fièvre jaune et une étude de cas doit être effectuée :

1) Fièvre : >38°C ou 100,4°F

2) Ictère : Yeux jaunes, bilirubinémie élevée, bilirubinurie

3) Hémorragies : vomissements de sang ou de matières à l'aspect de grains de café ; épistaxis persistants ; gingivorragies ou mélaenas

4) Encéphalopathie : confusion, désorientation, somnolence importante, convulsions

5) Troubles rénaux : diminution de la diurèse, protéinurie, hématurie

5.2.3 Résumé des directives kenyanes

D'après la brochure "Guide de terrain pour la surveillance de la fièvre jaune" publiée par le Ministère de la Santé du Kenya, l'établissement de soins choisi comme centre de surveillance sentinelle prélève un échantillon de sang chez les patients répondant à la définition des cas. Le sérum est séparé, conservé congelé et envoyé au KEMRI (conformément aux directives, il doit rester congelé, même pendant le transport) - soit par courrier, soit par un coursier. Tous les cas positifs sont ultérieurement suivis et si le patient est toujours en vie, un échantillon de sang est prélevé chez le convalescent. Un "formulaire d'étude de cas de fièvre jaune" est rempli et joint à l'échantillon de sérum.[7]

Tout cas présumé de fièvre jaune doit être déclaré à l'Officier de Santé du District (DMO) dans les 24 heures. Les services du DMO doivent aider l'établissement de soins à transporter l'échantillon de sang au KEMRI, à suivre le cas, à rechercher d'autres cas dans la zone concernée et à déclarer le cas à l'Officier de Santé Provincial (PMO).[7]

L'officier de Santé Provincial apporte si besoin son soutien au district qu'il supervise, y compris en ce qui concerne le transport des échantillons et l'aide aux études des épidémies. Le Ministère Central de la Santé fournit des analyses périodiques et un aperçu rétrospectif des cas rapportés à l'échelon national, ainsi que du suivi des cas et fournit les résultats des examens biologiques au PMO et au DMO. Le Centre de Recherche sur les Virus du KEMRI traite les échantillons en vue de l'isolement du virus et la détection des anticorps, et fournit les résultats au Ministère Central de la Santé et à l'établissement de soins qui a envoyé l'échantillon.[7] Tous les échantillons de sérum doivent être analysés à nouveau et leurs résultats confirmés dans la Division des maladies infectieuses à transmission vectorielle, (Division of Vector-Borne Infectious Diseases) Fort Collins, États-Unis.

5.2.4. Résultats de l'examen

Le sang est prélevé par les établissements de soins sentinelles chez certains patients (un pourcentage inconnu de ceux répondant à la définition des cas cliniques) et les échantillons de sérum sont conservés congelés par les laboratoires. En raison des difficultés rencontrées dans la création d'une chaîne du froid inverse, l'équipe de surveillance du KEMRI, pourvue d'azote liquide ou de neige carbonique, collecte les échantillons (l'intervalle séparant le prélèvement du transport peut être de plusieurs mois).

Le système de surveillance est essentiellement du ressort du KEMRI qui suit les échantillons positifs, recherche les autres cas dans les zones touchées et rapporte les résultats aux établissements de soins et au Ministère Central de la Santé. L'équipe de surveillance, composée normalement d'un épidémiologiste et d'un chauffeur mais parfois aussi d'un technicien de laboratoire, réapprovisionne également les "kits pour fièvre jaune" (matériel pour le prélèvement d'échantillons) à l'occasion de ses visites irrégulières.

Entre 1993 et 1995, 5 échantillons seulement en moyenne ont été prélevés chaque mois et en 1996 deux échantillons seulement ont été prélevés pour la totalité de l'année. Le coût a été de 20 000 shillings kenyans (environ 4000 shillings kenyans, soit approximativement 80$ par échantillon prélevé), ce qui est très onéreux.

Tableau 8 : Qualités du système de surveillance de la fièvre jaune au Kenya

Qualité	**Commentaire**	
Utilité	Capacité à contribuer à la prévention et à la lutte contre la fièvre jaune	-
Simplicité	Référence à l'organisation et à la facilité de mise en œuvre ; prend en considération le flux d'information et les voies de réponse	+
Souplesse	Capacité d'adaptation à des besoins d'information ou des conditions de travail changeants pour une faible augmentation de coût, de temps et de personnel	+
Acceptabilité	Reflète la volonté de participation de personnes et d'établissements	+
Valeur pronostique positive	Pourcentage de personnes reconnues comme étant effectivement atteintes de la maladie sous surveillance	-
Représentativité	Aptitude à décrire précisément les manifestations de la fièvre jaune dans le temps et sa distribution dans la population, donc aptitude à généraliser les résultats tirés des données de la surveillance	-
Opportunité	Reflète la rapidité d'exécution ou le temps écoulé entre les différentes étapes d'un système de surveillance	-

+ = Bon.
- = Exige une amélioration.

Les résultats des entretiens avec des professionnels de la santé des sites sentinelles en août 1997 ont montré que :

1) la surveillance de la fièvre jaune est jugée importante en raison du taux de mortalité élevé lié à cette maladie. Elle est potentiellement utile mais du fait de la participation variable et des retards du système de surveillance, elle ne permet pas la mise en œuvre rapide de mesures de prévention et de contrôle

2) le système est par ailleurs simple et souple mais nécessite le transport d'échantillons congelés et dépend d'une confirmation du laboratoire. Le fait que le système n'est pas intégré à d'autres services du Ministère de la Santé a tendance à démotiver les équipes. Cependant, pour certaines techniques telles que la détection d'antigènes, l'ELISA, la PCR et les examens sérologiques, la nécessité d'une chaîne du froid se fait beaucoup moins sentir

3) l'équipe est intéressée par ce qu'elle fait, et estime que la surveillance de la fièvre jaune est importante mais a besoin d'être mieux formée à l'identification des cas suspects de FJ et à l'utilisation du guide de terrain

4) la valeur pronostique positive de la définition de cas est faible en raison de la largeur de son spectre et de la similitude des symptômes avec d'autres infections courantes présentes dans la zone

5) la représentativité est médiocre en raison du petit nombre d'échantillons prélevés mais aussi parce que seule une minorité d'établissements de soins font des rapports réguliers

6) le système est actuellement trop lent à fournir des informations utiles aux activités de contrôle.

L'analyse de la surveillance par sentinelles au Kenya a permis de faire les recommandations suivantes pour son amélioration.

La définition des cas est un élément important du diagnostic clinique. L'efficacité de la surveillance exige qu'on utilise la définition de cas la plus large possible. La définition des cas servant à la surveillance de la fièvre jaune au Kenya est trop complexe et doit être élargie - dans le cas de la fièvre jaune, elle pourrait intégrer les trois principaux symptômes : fièvre, ictère et hémorragies.

Le guide et les formulaires d'étude de cas doivent être suffisamment simples pour être facilement compris par des équipes médicales ayant des formations différentes.

Une formation continue est nécessaire pour améliorer les performances professionnelles. Chaque service de santé de district dispose d'un "coordonnateur des ressources humaines" (CRH) chargé de coordonner la formation interne et qui pourrait faciliter le travail des ateliers. L'équipe de surveillance devrait passer davantage de temps avec l'équipe présente sur le terrain afin d'assurer un contrôle et une formation sur place. Si on pouvait améliorer la communication entre le terrain et le KEMRI (téléphone, courrier), il pourrait être facile d'organiser une réunion spéciale de l'équipe de surveillance et de l'équipe de l'établissement de soins. Les centres de soins doivent avoir connaissance rapidement des résultats pour être motivés.

Les techniciens de laboratoire des établissements de soins ont été mieux formés que les autres membres des équipes mais ils n'ont pas le pouvoir de prescrire des examens biologiques - ce qui est du ressort des cliniciens. Le travail de la plupart des officiers de santé des hôpitaux kenyans est essentiellement administratif et chirurgical et le travail médical et les consultations externes sont assurés par des officiers cliniciens ou des infirmières. Les cliniciens (infirmières comprises) ont besoin d'être mieux formés sur la fièvre jaune et sa surveillance car ils occupent une position essentielle pour prescrire un examen. Les officiers de santé publique et les techniciens doivent également être impliqués car ils ont été formés pour surveiller les maladies dans leurs régions.

Le Département de la Santé Publique pourrait être le chaînon manquant entre le programme spécialisé de surveillance de la fièvre jaune et le gouvernement pour les problèmes de coopération et d'intégration car les officiers de santé/techniciens sont formés à la surveillance et sont utilisés pour suivre non seulement les cas mais aussi les épidémies d'autres maladies infectieuses. Ils disposent de motos pouvant porter une personne supplémentaire (par exemple un technicien de laboratoire si des échantillons sont requis). Dans un entretien daté du 24 juillet 1997, le PMO de la Province de la vallée du Rift, le Dr K. Chebet, a réclamé au KEMRI un soutien logistique pour son équipe afin qu'elle participe à la surveillance et à des réunions régulières - peut-être trimestrielles - permettant de renforcer le lien entre son service et le KEMRI. La surveillance devrait être considérée comme une initiative du Ministère de la Santé pour pouvoir perdurer.

Le système actuel de surveillance de la fièvre jaune peut être amélioré en réduisant le nombre de sites sentinelles (il vaut mieux un petit nombre de sites sentinelles bien choisis et bien encadrés qu'un grand nombre de sites mal supervisés), en formant mieux les équipes locales (en particulier les équipes du Département de la Santé Publique) et en organisant des communications régulières et fiables entre les sites sentinelles et le KEMRI. La surveillance de la fièvre jaune devrait être intégrée progressivement aux activités du Ministère de la Santé. D'autres recherches sur les arbovirus pourraient être menées dans un petit nombre de sites sentinelles bien choisis mais uniquement à des fins d'intérêt scientifique et d'étude des "tendances virologiques".

6. Commentaires et suggestions

Historiquement parlant, la fièvre jaune a généré des épidémies dévastatrices en Afrique, en Amérique du Sud, en Amérique Centrale et en Amérique du Nord, ainsi qu'en Europe. La fièvre jaune n'a pas atteint l'Asie pour des raisons inconnues. On a récemment rapporté quelques cas de fièvre jaune importée en Europe et aux États-Unis. Il est essentiel d'informer tous les centres de vaccination internationaux sur les dangers de la fièvre jaune.

La fièvre jaune est réapparue dans les années 1990 : la période 1989-1991 a été particulièrement active en Afrique, dont 34 pays présentent un risque de fièvre jaune : 17 ont une politique d'intégration du vaccin antiamaril au PEV mais les résultats des programmes d'immunisation sont médiocres dans 14 autres et 14 pays sur 34 souffrent de problèmes économiques majeurs.

Il est très difficile d'essayer de classer ces 34 pays africains par ordre de risque décroissant car la résurgence de la fièvre jaune est imprévisible mais il est possible d'utiliser certains critères : les épidémies rapportées dans le passé, classées en fonction du topotype ; les cas rapportés aux cours des 15 dernières années ; la couverture vaccinale et ses performances, y compris la couverture assurée par la vaccination antimorbilleuse.

1) Epidémies récentes : d'après la carte 3, le Nigéria, qui a déclaré plus de cas que les autres pays au cours des 15 dernières années, semble avoir été un centre épidémique et a besoin d'un soutien important pour contrôler la fièvre jaune, comme le font le Mali (qui a été le centre des épidémies de 1987) et le Liberia. D'autres pays d'Afrique occidentale (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Togo, Bénin, Niger et Cameroun) ont eux aussi besoin d'une importante couverture vaccinale. Quelques pays semblent n'avoir besoin que d'une couverture partielle vis-à-vis de la fièvre jaune (en particulier en Afrique orientale et centrale).

2) Les cas rapportés au cours des 15 dernières années proviennent d'Angola, du Bénin, du Burkina Faso, du Cameroun, du Gabon, du Ghana, de Guinée, du Kenya, du Liberia, du Mali, de Mauritanie, du Nigéria, du Sénégal, de la Sierra Leone et du Togo. Parmi ces différents pays, l'Angola, le Burkina Faso, le Gabon, le Ghana, la Mauritanie, le Nigéria et le Sénégal ont déjà adopté une politique d'intégration de la vaccination antiamarile au PEV. Parmi ceux-ci, les résultats du programme d'immunisation sont médiocres (<50 %) en Angola, au Burkina Faso, au Cameroun, au Kenya, au Mali, en Mauritanie et au Nigéria ; le Burkina Faso, le Mali et la Mauritanie font également partie des pays économiquement les plus défavorisés. Une partie seulement de certains pays est exposée au risque d'épidémies graves ; c'est le cas de l'Angola, du Mali et du Kenya où seuls certains districts doivent être inclus dans le

programme de vaccination antiamarile. A l'heure actuelle, à la suite des importantes épidémies de 1984-1994, une grande partie de la population nigériane a été vaccinée dans le cadre de campagnes de vaccination de masse ou a acquis une immunité naturelle. Il importe désormais de souligner le besoin d'immuniser les nouvelles populations susceptibles, à savoir les nourrissons.

Les déclarations de cas sont généralement mauvaises et lentes et doivent être standardisées. Par exemple, la plupart des rapports sur la fièvre jaune publiés dans le "Relevé Epidémiologique Hebdomadaire" n'apportent aucune information sur le sex-ratio et l'activité professionnelle tandis que les classes d'âge peuvent varier considérablement ce qui complique la réalisation de comparaisons croisées. La principale utilité de la déclaration du nombre de cas et de décès est d'indiquer une activité de la fièvre jaune dans une région alors que le taux de mortalité, qui varie de 20 à 80 % selon que les échantillons sont prélevés chez des sujets vivants ou morts (par exemple, taux de mortalité élevé en Amérique du Sud en raison de la pratique de la viscérotomie) n'est pas très utile.

La carte 4 montre la couverture assurée par la vaccination antiamarile dans les pays à risque épidémique majeur. Le tableau 8 compare différents pays d'Afrique en ce qui concerne les résultats de la vaccination, la couverture de l'immunisation, les cas rapportés et les épidémies, ainsi que l'état économique du pays. Dans les tableaux 11, 12, 13 et 14, les pays ont été répartis en 4 classes par ordre de priorité décroissant. Cela ne signifie pas que les pays à priorité "faible" doivent être négligés mais que les travaux, surtout en ce qui concerne la fièvre jaune, doivent d'abord être menés dans les pays à priorité élevée. En même temps, tous ces pays doivent être prêts à mener des campagnes de vaccination de masse.

L'importance de la surveillance ne doit pas être oubliée, surtout compte tenu de l'expérience de la surveillance au Kenya. Par exemple, la Gambie a mis en œuvre un programme d'immunisation couronné de succès utilisant une stratégie combinée (l'immunisation de masse a couvert 95 % de la population en 1978-1979, suivie d'une vaccination préventive dans le cadre du PEV qui a concerné 87 % des nourrissons). La dernière épidémie gambienne a été rapportée en 1979 mais un système de surveillance sensible reste nécessaire pour améliorer la détection, le diagnostic et la prévention des épidémies de fièvre jaune et contrôler la couverture vaccinale antiamarile avec analyse détaillée des vaccinations par classe d'âge en réponse aux épidémies.

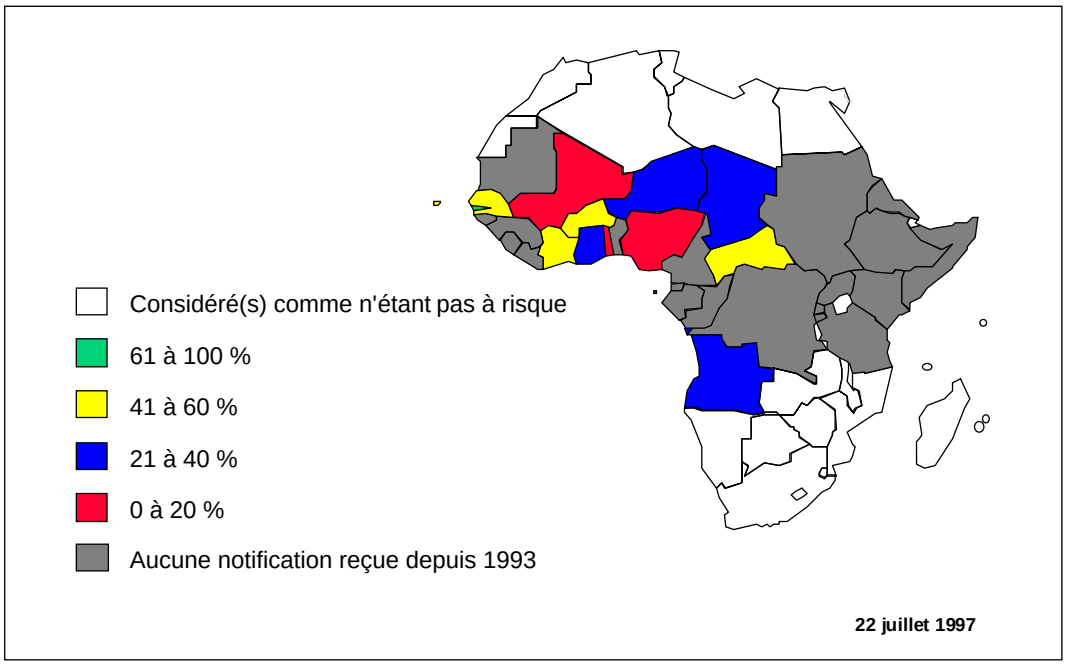
Les vaccinations effectuées dans le cadre du PEV constituent l'une des mesures ayant le rapport coût/efficacité le plus favorable en termes de survie d'enfants. Une seule étude a été réalisée pour comparer le rapport coût/efficacité de la vaccination antiamarile préventive à celui des campagnes de vaccination de masse en urgence - le PEV a fait preuve d'une plus grande efficacité en termes de nombre de cas et de décès évités. Les campagnes de vaccination de masse sont elles aussi efficaces, ont un rapport coût/efficacité raisonnable et bénéficient du financement supplémentaire (donné) nécessaire. Aucune étude n'a été réalisée pour comparer le rapport coût/efficacité de la vaccination préventive par le PEV combinée à la surveillance et celui des campagnes de vaccination de masse ; de telles études devraient être encouragées. Cependant, dans les pays récemment touchés par d'importantes épidémies, la plupart des campagnes "préventives" n'ont probablement pas d'indication.

La combinaison du vaccin antiamaril et du vaccin antimorbilleux dans la même seringue permettrait d'abaisser sensiblement le coût de la vaccination contre la fièvre jaune. Les examens biologiques permettant de déterminer la stabilité des vaccins antiamaril et antimorbilleux mélangés après dilution et conservés pendant 4 heures (comme cela se produirait lors de la plupart des séances de vaccination systématique) devraient être faciles à réaliser et s'effectuer à partir des vaccins antimorbilleux de différents fabricants car l'effet du mélange pourrait varier avec l'origine du vaccin. Si les examens biologiques étaient encourageants, une étude de terrain de la réponse sérologique à ce vaccin mélangé avant l'injection pourrait être relativement rapidement mise en œuvre, pour un coût minime. Il conviendrait de déterminer si les fabricants de vaccins peuvent avoir intérêt à préparer un vaccin combiné mais les conséquences pratiques de la distribution de ce vaccin dans quelques pays seulement ou dans certaines régions d'un pays doivent être évaluées.

Tous les pays d'Asie doivent faire l'effort de vérifier si tous les certificats de vaccination antiamarile des personnes en provenance de zones d'endémie de la fièvre jaune sont en règle.

En Amérique du Sud, la fièvre jaune touche les forestiers et pourrait s'étendre aux zones urbaines du fait de la réinfestation de toute l'Amérique du Sud et de l'Amérique Centrale par *Aedes aegypti*. Les épidémies urbaines ont été prévenues au début des années 1990 simplement en privant les moustiques de leurs sites de reproduction. Cette mesure associée à une vaccination antiamarile effectuée dans le cadre de la protection médicale des travailleurs forestiers pourrait également suffire aujourd'hui à prévenir la fièvre jaune urbaine dans les villes sud-américaines.

Carte 3 : Couverture rapportée de la vaccination antiamarile dans les pays à risque épidémique, 1993-1995



Résume des recommendations

La stratégie associant surveillance, réponse aux épidémies et prévention reste nécessaire pour combattre la fièvre jaune.

Le groupe à "priorité maximale" doit non seulement intégrer de toute urgence la vaccination antiamarile au PEV (dans l'ensemble du pays ou dans certaines régions seulement) mais également essayer d'améliorer les performances de la vaccination en général, puis améliorer les systèmes de surveillance. Des problèmes pratiques pourraient résulter de l'instabilité politique et de la faiblesse des infrastructures de certains de ces pays.

Les pays du groupe à "priorité élevée" doivent non seulement intégrer la vaccination antiamarile au PEV (la plupart l'ont déjà fait) mais également être aidés pour améliorer les performances de la vaccination en général et le système de surveillance.

La plupart des pays du groupe à "priorité moyenne" ont déjà inclus la vaccination antiamarile dans le PEV et l'activité de la FJ y est relativement faible. Cependant, un grand nombre de ces pays sont politiquement instables et/ou ont de graves problèmes économiques. De plus, leurs programmes d'immunisation et leurs systèmes de surveillance des maladies couvertes par le PEV doivent être renforcés. Les raisons des différences de couverture par la vaccination antiamarile et antimorbilleuse doivent être recherchées au niveau local. Dans certains de ces pays, la FJ est peu active depuis plusieurs décennies mais la surveillance doit être poursuivie et renforcée car la maladie est réapparue dans d'autres pays après de longs intervalles. La priorité à donner à l'inclusion du vaccin antiamaril dans les pays de ce groupe qui n'ont pas mis en place de programme de vaccination antiamarile (Congo, Guinée Equatoriale, Ethiopie, Sierra Leone, Soudan, Ouganda et Zaïre) mérite discussion.

Les pays à "priorité faible" (à l'exception de la Gambie) n'ont rapporté aucun cas de fièvre jaune. La surveillance et la réponse à une éventuelle épidémie suffisent à ce stade. La Gambie dispose déjà d'un bon programme d'immunisation qui doit naturellement être soutenu pour être poursuivi.

Des pays importants comme le Mali, la Mauritanie, le Niger, le Tchad et le Soudan pourraient par exemple prendre la décision de pratiquer la vaccination en dessous de 15° de latitude nord, compte tenu de données écologiques. De même, l'Angola pourrait donner la priorité à la région située au-dessus de 12°. Il faut cependant répéter que ces schémas de priorité posent des problèmes si Aedes aegypti est présent en dehors de la "zone d'émergence", ce qui crée une zone "réceptive " à l'intérieur des frontières nationales. De plus se pose le problème important des migrations et des mouvements de personnes non immunisées dans la zone d'endémie motivés par le commerce

normal et par l'agitation politique. Ces problèmes se posent actuellement en Amérique du Sud et on risque de les recréer en Afrique. Il est nécessaire d'établir des directives en matière de vaccination.

Tableau 9 : Epidémies de fièvre jaune, couverture et performances vaccinales dans les pays d'Afrique à risque épidémique

Pays	Nombre total de cas rapportés 1982-1996	Date des derniers cas rapportés	Déclaration d'une épidémie au moins 1982-1996	Performances médiocres du programme de vaccination (couverture vaccinale<50 %)*	Incorporation du vaccin antiamaril dans le PEV	Couverture vaccinale antiamarile (année)	Couverture vaccinale antimorbilleuse (1995)
Angola	37	1988	+	+	+	34 (1994)	32
Bénin	124	1996	+				81
Burkina Faso	280	1985	+	+	+	55 (1995)	55
Burundi							44
Cameroon	184	1994	+	+			51
Iles du Cap Vert							66
RCA				+	+	52 (1995)	70
Tchad				+	+	28 (1994)	
Congo		1961					39
Guinée Eq.		1970					
Erythrée				+			
Ethiopie		1966		+			38
Gabon	44	1995	+		+	23 (1991)	
Gambie		1979			+	68 (1994)	
Ghana	523	1996	+		+	24 (1995)	54
Guinée	5	1987	+				
Guinée Bissau							
Côte d'Ivoire	25	1982		+	+	43 (1995)	57
Kenya	64	1995	+	+			35

Tableau 9 : *(Suite)*

Pays	Nombre total de cas rapportés 1982-1996	Date des derniers cas rapportés	Déclaration d'une épidémie au moins 1982-1996	Performances médiocres du programme de vaccination (couverture vaccinale<50 %)*	Incorporation du vaccin antiamaril dans le PEV	Couverture vaccinale antiamarile (année)	Couverture vaccinale antimorbilleuse (1995)
Liberia	360	1997	+				
Mali	305	1987	+	+		3 (1994)	49
Mauritanie	21	1987	+	+	+	32 (1990)	
Niger		1939		+	+	27 (1995)	38
Nigéria	20 337	1994	+	+	+	1 (1993)	
Rwanda							
Sao Tomé						2 (1994)	
Sénégal	79	1995	+		+	46 (1994)	80
Sierra Leone	33	1995	+				
Somalie							
Soudan		1942					77
Tanzanie							75
Togo	7	1987	+			14 (1993)	65
Ouganda		1971					
Zaïre		1972		+		8 (1992)	41

* Pays où il est absolument nécessaire d'améliorer les performances du programme et d'accroître le soutien financier (système d'information PEV, 1997)

Tableau 10 : Priorité donnée à 34 pays africains à risque de fièvre jaune en vue de leur soutien ; priorité maximale

Priorité maximale			
Pays	**Arguments**	**Commentaires**	**Recommandations**
Nigéria	• importantes épidémies ces dernières années ; nombre de cas rapportés le plus important d'Afrique • centre d'autres épidémies dans la zone du topotype de l'ouest	• a déjà inclus la vaccination antiamarile dans le PEV mais la couverture n'est que de 1 %	• association du vaccin antiamaril et du vaccin antimorbilleux chez les enfants de plus de 6 mois • l'ensemble du pays doit être concerné • amélioration de la surveillance
Cameroun	• voisin du Nigéria • deux épidémies dans les années 1990	• 214000 doses de vaccin antiamaril administrées en 1990	• comme au Nigéria
Kenya	• topotype de l'est dans la vallée de Kerio • a établi une surveillance de la fièvre jaune par sentinelles • zone d'endémie proche de grands centres urbains extrêmement peuplés	• les vaccinations de masse de 1992-1993 ont touché 1 million de gens	• la vaccination antiamarile doit être intégrée au PEV dans la vallée de Kerio et tous les immigrants doivent être vaccinés • le système de surveillance actuel doit être amélioré
Libéria	• PAP* • épidémie la plus récente d'Afrique (1997)	• les vaccinations de masse de 1995 ont touché 1 millions de personnes	• association du vaccin antiamaril et du vaccin antimorbilleux chez les enfants de plus de 6 mois • amélioration de la surveillance
Mali	• PAP* • épidémie de 1987 du centre • une épidémie rapportée en 1987 ; 70 % de patients < 15 ans	• campagne de vaccination de masse en 1969 et 3 millions de personnes vaccinées en 1987	• les activités du PEV doivent recevoir un soutien • la vaccination antiamarile doit être incorporée au PEV dans les zones à haut risque • amélioration de la surveillance

* Pays à assister en priorité : le PEV a identifié 21 pays ayant fortement besoin d'une amélioration des performances de leur programme de vaccination et d'un accroissement du soutien financier.[112]

Tableau 11 : Priorité donnée à 34 pays africains à risque de fièvre jaune en vue de leur soutien ; priorité élevée

Pays a priorité elevée			
Pays	**Arguments**	**Commentaires**	**Recommandations**
Angola	• une épidémie rapportée en 1988	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• seule une partie du pays a besoin de la vaccination antiamarile mais l'ensemble du PEV doit être amélioré • aide à la surveillance
Burkina Faso	• PAP* • une épidémie rapportée en 1985	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• soutien des activités du PEV • aide à la surveillance
Gabon	• une épidémie rapportée en 1985	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• couverture vaccinale antiamarile médiocre, mise en place d'un système de surveillance nécessaire
Mauritanie	• PAP* • une épidémie rapportée en 1987 mais liée à l'épidémie malienne	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• seule une partie du pays a besoin d'une vaccination antiamarile
Sénégal	• une épidémie rapportée en 1985 • risque élevé : nombreuses épidémies dans le passé	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV • couverture du vaccin antimorbilleux de 80 % mais couverture vaccinale antiamarile <50 %	• soutien du PEV et de la surveillance pour maintenir un contrôle satisfaisant • contrôle de la couverture vaccinale antiamarile et des occasions manquées
Togo	• une épidémie rapportée en 1987	• Difficulté d'évaluation du risque	• Associer le vaccin antiamaril au vaccin antimorbilleux chez les enfant de plus de 6 mois

* Pays à assister en priorité : le PEV a identifié 21 pays ayant fortement besoin d'une amélioration des performances de leur programme de vaccination et d'un accroissement du soutien financier.[112]

Tableau 12 : Priorité donnée à 34 pays africains à risque de fièvre jaune en vue de leur soutien ; priorité moyenne

Pays a priorité faible			
Pays	**Arguments**	**Commentaires**	**Recommandations**
Bénin	• une épidémie rapportée en 1996 • nombreuses épidémies dans le passé	• bonne couverture vaccinale antimorbilleuse	• nécessité d'une formation pour intégrer le vaccin antiamaril au PEV
RCA	• PAP* • pas d'épidémie rapportée depuis des dizaines d'années	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• soutien des activités du PEV • aide à la surveillance
Tchad	• PAP* • pas d'épidémie rapportée depuis des dizaines d'années	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• soutien des activités du PEV • aide à la surveillance
Congo	• dernière épidémie en 1961		• soutien des activités du PEV • aide à la surveillance
Guinée . Equator	• PAP* • derniers cas en 1970		• aide à la surveillance
Ethiopie	• PAP* • dernière épidémie en 1966		• soutien des activités du PEV • aide à la surveillance
Ghana	• second nombre de cas rapportés par ordre d'importance au cours des 15 dernières années	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV • couverture antiamarile >50 %	• aide à la surveillance
Guinée	• derniers cas en 1987		• soutien des activités du PEV • aide à la surveillance
Côte d'Ivoire	• dernière épidémie en 1982	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• soutien des activités du PEV et aide à la surveillance
Niger	• PAP* • dernière épidémie en 1939	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• soutien des activités du PEV et de la surveillance
Sierra Leone	• PAP* • une épidémie rapportée en 1995		• inclusion de la fièvre jaune dans le PEV
Soudan	• dernière épidémie en 1942	• Une partie seulement du pays est à risque	• inclusion de la fièvre jaune dans le PEV mais partiellement seulement
Ouganda	• derniers cas rapportés à partir de 1971		• aide à la surveillance
Ex-Zaïre	• PAP* • dernière épidémie en 1972		• soutien des activités du PEV et aide à la surveillance

* Pays à assister en priorité : le PEV a identifié 21 pays ayant fortement besoin d'une amélioration des performances de leur programme de vaccination et d'un accroissement du soutien financier.[112]

Tableau 13 : Priorité donnée à 34 pays africains à risque de fièvre jaune en vue de leur soutien ; priorité la plus faible

Pays a priorité la plus faible			
Pays	**Arguments**	**Commentaires**	**Recommandations**
Burundi	• PAP* • pas d'épidémie rapportée		• surveillance et réponse aux épidémies
Iles du Cap Vert	• aucune épidémie rapportée		• surveillance et réponse aux épidémies
Erythrée	• PAP* • aucune épidémie rapportée		• surveillance et réponse aux épidémies
Gambie	• bons résultats de la vaccination : aucun rapport d'épidémie depuis 1979	• a déjà inclus le vaccin antiamaril dans le PEV	• aide à la surveillance
Guinée Bissau	• aucun cas rapporté depuis 1951		• surveillance et réponse aux épidémies
Rwanda	• aucune épidémie rapportée		• surveillance et réponse aux épidémies
Sao Tomé & Principe	• aucune épidémie rapportée		• surveillance et réponse aux épidémies
Somalie	• PAP* • aucune épidémie rapportée		• surveillance et réponse aux épidémies
Tanzanie	• aucune épidémie rapportée (même dans le passé)		• surveillance et réponse aux

* Pays à assister en priorité : le PEV a identifié 21 pays ayant fortement besoin d'une amélioration des performances de leur programme de vaccination et d'un accroissement du soutien financier.[112]

Bibliographie

1. Last JM. A Dictionary of Epidemiology. New York : Oxford Press, 1988.
2. Robertson S. Yellow Fever ; The Immunological Basis for Immunization 8. Geneva, Switzerland : EPI, WHO, 1993.
3. Division of Epidemiological Surveilance and Health Situation and Trend Assessment. Global Health Situation and Projections : Estimates. Geneva, Switzerland, WHO, 1992.
4. Monath T. Yellow Fever. In : Monath T, editor. The Arboviruses ; Epidemiology and Ecology. Boca Raton, Florida : CRC Press, 1988 ; 139-231.
5. Meegan JM. Yellow fever Vaccine. WHO/EPI/GEN/91.6. Geneva, Switzerland, WHO, 1991.
6. Simpson DIH. Arbovirus infections. In : Cook GC, editor. Manson's Tropical Diseases. Bath, UK : Saunders, 1996 ; 637-42.
7. Ministry of Health, Government of Kenya. Field Guide for Yellow Fever Surveillance. Nairobi, Kenya, 1996.
8. Reiter P, Cordellier R, Ouma JO, McLean RG, Cropp CB, Savage HM, Sanders EJ, Marfin AA, Tukei PM, Agata NN, Gubler DJ. First Recorded Outbreak of Yellow Fever in Kenya, 1992-1993. II. Entomological Investigations. Not published.
9. Monath TP. Yellow Fever : Victor, Victoria ? Conqueror, Conquest ? Epidemics and Research in the Last Forty Years and Prospects for the Future. Am. J. Trop. Med. Hyg : 1991 ; 45(1) :1-43.
10. WHO. Prevention and Control of Yellow Fever in Africa. Geneva, Switzerland, WHO, 1986.
11. Monath TP, Lee VH, Wilson DC, Fagbami A, Tomori O. Arbovirus Studies in Nupeko Forest, a Possible Natural Focus of Yellow Fever Virus in Nigéria. Trans. R. Trop. Med. Hyg. 1974 ; 68 : 30-38.
12. Strode GK, Bugher JC, Austin-Kerr J, Smith HH, Smithburn KC, Taylor RM, Theiler M, Warren AJ, Whitman L, editors. Yellow Fever. New York, McGraw-Hill Book Company, Inc. 1951.
13. Mims CA, Playfair JH, Roitt IM, Wakelin D, Williams R, Anderson RM. Medical Microbiology. London, UK : Mosby, 1995 : 30.2.
14. Peters W, Gilles HM. Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology. London, UK : Mosby-Wolfe, 1995 ; 4-9.
15. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc J, Esteves K. Yellow Fever. A Decade of Re-emergence. JAMA, 1996 ; 276(14) : 1157-62.

16. NasidiA, Monath TP, DeCock K, Tomori O, Cordellier R, Otaleye OD, Harry TO, Adeniyi A, Sorungbe AO, Ajose-Coker AO, van Der Laan G, Oyediran AB. Urban Yellow Fever Epidemic in Western Nigéria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1989 ; 83 : 401-06.

17. Downs WG, Shope RE. Yellow Fever. In : Gear JHS, editor. CRC Handbook of Viral and Rickettsial Hemorrhagic Fevers. Florida, USA : CRC Press, 1984 ; 73-79.

18. Downs WG. Malaria, the Great Umbrella. Bull. New York Ac. Med. 1975 ; 51 : 984.

19. Rickard ER. Organization of Viscerotome Service of Brazilian Cooperative Yellow Fever Service. Am. J. Trop.Med. 1937 ; 17 : 163.

20. WHO. Inclusion of Yellow Fever Vaccine in the EPI, Gambia. Wkly Epidemiol. Rec. 1996 ; 71 : 181-85.

21. WHO. Yellow Fever. Wkly Epidemiol. Rec. 1996 ; 71(42) : 313-18.

22. WHO. Field Guide for District Level Staff on Priority Communicable Disease Surveillance. Brazzaville, Congo : WHO Regional Office for Africa, 1994.

23. Hobson W. World Health and History. Bristol : Wright, 1963.

24. Carter HR. Yellow Fever : an Epidemiological and Historical Study of its Place of Origin. Baltimore : The Williams & Wilkins Company, 1931.

25. Smith A. Yellow Fever in Galveston, Republic of Texas, 1839. Austin, Texas: University of Texas Press, 1951.

26. Finlay CJ. Trabajos Selectos. Habana, Cuba, 1912.

27. Kelly HA. Walter Reed and Yellow Fever. New York, McClune, Phillips and Co, 1907.

28. Stokes A, Bauer JH, Hudson NP. Transmission of Yellow Fever to Macacus Rhesus : Preliminary Note. JAMA, 1928 ; 90 : 253-54.

29. Stokes A, Bauer JH, Hudson NP. Experimental Transmission of Yellow Fever to Laboratory Animals. JAMA, 1928 ; 8 : 103-64.

30. Theiler M. The Development of Vaccines Against Yellow Fever - Les Prix Nobel de 1951. Collected papers by members of the staff of the divisionof medicine and public health of the Rockerfeller Foundation. New York : Division of Medicine and Public Health of the Rockerfeller Foundation, 1952.

31. Sawyer WA, Lloyd W. Use of Mice in Tests of Immunity Against Yellow Fever. J. Exp. Med. 1931 ; 54 : 533-55.

32. League of Nations. Yellow Fever. League of Nations Monthly Epidemic Report, 1928 ; 7(111) : 57-69.

33. League of Nations. Yellow Fever since the Beginning of 1931. League of Nations Monthly Epidemic Report, 1932 ; 11(160) : 79-82.

34 . League of Nations. Yellow Fever in 1932-33. League of Nations Monthly Epidemic Report, 1933 ; 12(169) : 226-9.

35. Biraud Y. Present-day Problems of Yellow Fever Epidemiology. League of Nations Monthly Epidemic Report, 1935 ; 14(179) : 103-173.

36. League of Nations. Yellow Fever in 1933-4. League of Nations Monthly Epidemic Report, 1934 ; 13(175) : 207-9.

37. Durieux C. Preparation of Yellow Fever Vaccine at Institut Pasteur, Dakar. In : Smithburn KC, Duriex C, Koerber R, Penna HA, Dick GWA, Courtois G, de Sousa Manso C, Stuart G, Bonnel PH. YF Vaccination. Monograph Series No 30. Geneva : WHO, 1956 : 31-32.

38. Durieux C. Mass Yellow Fever Vaccination in French Africa South of Sahara. In : Smithburn KC, Duriex C, Koerber R, Penna HA, Dick GWA, Courtois G, de Sousa Manso C, Stuart G, Bonnel PH. YF Vaccination. Monograph Series No 30. Geneva : WHO, 1956 : 115-121.

39. de Sousa Manso C. Mass Vaccination against Yellow Fever in Brazil. In : Smithburn KC, Duriex C, Koerber R, Penna HA, Dick GWA, Courtois G, de Sousa Manso C, Stuart G, Bonnel PH. YF Vaccination. Monograph Series No 30. Geneva : WHO, 1956 : 123-139.

40. Penna MD. Production of 17D Yellow Fever Vaccine. In : Smithburn KC, Duriex C, Koerber R, Penna HA, Dick GWA, Courtois G, de Sousa Manso C, Stuart G, Bonnel PH. YF Vaccination. Monograph Series No 30. Geneva : WHO, 1956 : 67-68.

41. Groot H, Ribeiro RB. Neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibodies to YF 17 years after vaccination with 17D vaccine. Bull.World Health Organ. 1962 ; 27 : 699-707.

42. WHO. Yellow Fever in 1979. Wkly Epidemiol. Rec. 1980 ; 55(45) : 345-51.

43. Deubel V, Pailliez JP, Cornet M, Schlesinger JJ, Diop M, Diop A, Digoutte JP, Girard M. Homogeneity among Senegalese Strains of YF virus. Am.J.Trop.Med.Hyg. 1985 ; 34(5) : 976-83.

44. Chang GJ, Cropp CB, Kinney RM, Trent DW, Gubler DJ. Nucleotide sequence variation of the envelope protein gene identifies two distinct genotypes of Yellow fever Virus. J. Virol. 1995 ; 69(9) : 5773-80.

45. Dutary BE, Petersen JL, Peralta PH, Tesh RB. Transovarial Transmission of Gamboa Virus in a Tropical Mosquito, Aedeomyia squamipennis. Am. J. Torp. Med. Hyg. 1989 ; 40(1) : 108-13.

46. Beaty BJ, Tesh RB, Aitken THG. Transovarial Transmission of YF Virus in Stegomyia Mosquitoes. Am J Trop Med Hyg. 1980 ; 29(1) : 125-32.

47. Fontenille D, Diallo M, Mondo M, Ndiaye M, Thonnon J. First Evidence of Natural Vertical Transmission of Yellow Fever Virus in Aedes Aegypti, Its Epidemic Vector. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1997 ; 91 : 533-35.

48. Cornet M, Robin Y, Heme G, Valade M. Isolement au Sénégal Oriental d'une Souche de Virus Amaril a Partir d'un Lot d'Aedes du Sous-genre Diceromyia. C.R.Acad.Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D. 1978 ; 287(16) : 1449-51.

49. Digouette J-P, Cornet M, Deubel V, Downs WG. Yellow Fever. In : Porterfield JS, editor. Exotic Viral Infections. London : Chapman & Hall, 1995 ; 67-102.

50. Germain M, Saluzzo JF, Cornet JP, Herve JP, Suleau P, Camicas JL, Robin Y, Salaun JJ, Heme G. Isolation of the Yellow Fever Virus from an Egg-cluster of the Larvae of the Tick Amblyomma Variegatum. C.R.Seanus.Acad.Sci.D. 1979 : 289 (8) : 635-7.

51. Germain M, Francy DB, Monath TP, Ferrera L, Bryan J, Salaun JJ, et al. YF in the Gambia, 1979-1979 : Entomological Aspects and Epidemiological Correlations. Am.J. Trop.Med.Hyg. 1980 29(5) : 929-40.

52. Smithburn KC. Rift Valley Fever : Neurotropic Adaptation of Virus and Experimental Use of this Modified Virus as Vaccine. Brit. J. Exp. Path. 1949 ; 30 : 1-16.

53. WHO. Yellow Fever in 1989 and 1990. Wkly Epidemiol. Rec. 1992 ; 67(33) : 245-51.

54. WHO. Yellow Fever in 1987. Wkly Epidemiol. Rec. 1989 ; 64(6) : 37-43.

55. WHO. Yellow Fever in 1992 and 1993. Wkly Epidemiol. Rec. 1995 ; 70(10) : 65-71.

56. Vicens R, Robert V, Pignon D, Zeller H, Ghipponi PM, Digoutte JP. Yellow Fever Epidemic in the Extreme North of Cameroon in 1990 : First Yellow Fever Virus Isolation in Cameroon. Bull. WHO1993 ; 71 : 173-76.

57. Pisano MR, Durand JP, Tolou H. Partial Genomic Sequence Determination of Yellow Fever Virus Strain Associated with a Recent Epidemic in Gabon. Acta Virol. 1996 ; 40 : 103-05.

58. WHO. Yellow Feverin 1985. Wkly Epidemiol. Rec. 1986 ; 61(49) : 377-80.

59. Maurice J. Yellow Fever Makes Comeback. Suomen Laakarilehti 1993 ; 48 : 3057-61.

60. Mondet B, da Rosa AP, Vasconcelos PF. The Risk of Urban Yellow Fever Outbreaks in Brazil by Dengue Vectors, Aedes ASegypti and Aedes Albopictus. Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique 1996 ; 89(2) : 107-13.

61. Chippaux A, Deubel V, Moreau JP, Reynes JM. Current Situation of Yellow Fever in Latin America. Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique 1993 ; 86(5) : 460-64.

62. PAHO. PAHO Advisory : Aedes Albopictus in the Caribbean. Epid. Bull PAHO 1993 ; 14(3) : 15-16.

63. Vasconcelos PF, Rodrigues SG, Degallier N, Moraes MA, Travassos-Da-Rosa JF, Travassos-Da-Rosa ES, et al. An Epidemic of Sylvatic Yellow Fever in the Southeast Region of Maranhao State, Brazil, 1993-1994 : Epidemiological and Entomological Findings. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1997 ; 57 : 132-37.

64. Traore-Lamizana M, Fontenille D, Zeller HG, Mondo M, Diallo M, Adam F, et al. Surveillance for Yellow Fever Virus in eastern Senegal during 1993. J. Med. Entomol. 1996 ; 33(5) : 760-65.

65. Dudley SF. Can Yellow Fever Spread into Asia ? An Essey on the Ecology of Mosquito-borne Disease. J. Trop Med. Hyg. 1934 ; 37(18) : 273-78.

66. Mahaffy AF, Hughes TP, Smithburn KC, Kirk R. Isolation of Yellow Fever Virus in Anglo-Egyptian Sudan. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 1941 ; 35 : 141-48.

67. WHO. Annual Epidemiological and Vital Statistics. Geneva, WHO, 1964.

68. WHO. Yellow Fever. Wkly Epidemiol. Rec. 1995 ; 70(24) : 175-6.

69. WHO. Yellow Fever. Wkly Epidemiol. Rec. 1996 ; 71(13) : 103.

70. Sinha MK, Majumder NM. Will the Present Health Check-up System Invite Yellow Fever in India ? Indian Journal of Public Health, 1990 ; 34(2) : 119-21.

71. Sawyer WA, Bauer JH, Whitman L. Distribution of Yellow Fever Immunity in North America, Central America, West Indies, Europe, Asia and Australia with Special Reference to Specificity of Protection Test. Am. J. Trop. Med 1937 ; 17 : 137-61.

72. Pym W. Observations upon the Bulam Fever which has of Late Years Prevailed in the West Indies, on the Coast of America, at Gibraltar and Other Parts of Spain. London ; J. Callow, 1815.

73. Wallbridge M, Downs WG. The Communicability of Yellow Fever. Br. Guiana Med. Ann. 1891 ; 3 : 7-18.

74. Elton NW. Sylvan Yellow Fever in Central America. Publ Health Rep. 1952 ; 67(5) : 426-32.

75. Matas R. Nursing in Yellow Fever and the Duties of Trained Nurses in Epidemics. Trained Nurse Hosp Rev 1905 ; Oct. -Dec. 1905 : 3-24.

76. Tsai T, Mitchell C. St. Louis Encephalitis. In : Monath TP, editor. The Arboviruses : epidemiology and ecology. Boca Raton, Florida : CRC Press, 1988.

77. Gordon-Smith CE, Turner LH, Armitage P. Yellow Fever Vaccination in Malaya by Subcutaneous Injection and Multiple Puncture. Bull. WHO, 1962 ; 27 : 717-27.

78. Theiler M, Anderson CR. The Relative Resistance of Dengue-immune Monkeys to YF Virus. Am J Trop Med Hyg ; 1975 24 : 115.

79. Huang Y-M. Aedes (Stegomyia) Bromeliae (Diptera : Culicidae), the Yellow Fever Virus Vector in East Africa. J. Med. Entomol. 1986 ; 23(2) : 196-200.

80. Mitchell CJ, Miller BR, Gubler DJ. Vector Competence of Aedes Albopictus from Houston, Texas, for Dengue Serotypes 1 to 4, Yellow Fever and Ross River Viruses. JAMA, 1987 ; 3(3) : 460-65.

81. Moore CG, Francy DB, Eliason DA, Monath TP. Aedes Albopictus in the United States : Rapid Spread of a Potential Disease Vector. Journal of the American Mosquito Control Association, 1988 ; 4 (3) : 356-61.

82. Hindle E. An Experimental Study of Yellow Fever. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1929 ; 22 : 405.

83. Tabachnick WJ, Wallis GP, Aitken THG, Miller BR, Amato GD, Lorenz L, Powell JR, Beaty BJ. Oral Infection of Aedes Aegypti with YF Virus ; Geographic Variation and Genetic Considerations. Am J Trop Med Hyg. 1985 34(6) : 1219-24.

84. Miller BR, Mitchell CJ, Ballinger ME. Replication, Tissue Trophisms, and Transmission of Yellow Fever Virus in Aedes Albopictus. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1989 ; 83 : 252-55.

85. Brenzel L, Claquin P. Immunization Programs and Their Cost. Social Science and Medicine 1994 ; 39(4) : 527-36.

86. Monath TP. Stability of Yellow FeverVaccine. In : Brown F, editor. New Approaches to Stabilisation of Vaccines Potency : WHO Headquarters, Geneva, May, 29-31, 1995. Basel, Karger, 1996 : 219-25.

87. Monath TP, Nasidi A. Should YF vaccine be included in the expanded program of immunization in Africa ? A cost-effectiveness analysis for Nigéria. Am.J.Trop.Med.Hyg. 1993 ; 48(2) : 274-299.

88. Robertson RL, Foster SO, Hull HF, Williams PJ. Cost-effectiveness of immunization in the Gambia. Am.J.Trop.Med.Hyg. 1985 ; 88(6) : 343-51.

89. Dietz V, Cutts F. The Use of Mass Campaigns in the Expanded Programme on Immunization : Advantages and Disadvantages. Internal Journal of Health Services 1997 ; 27(4) : 767-90.

90. Chambon L, Wone I, Bres P, Cornet M, Cire L, Michel A, et al. Une Epidemie de fievre jaune au Sénégal en 1965. Bull. WHO, 1967 ; 36 : 113-50.

91. Soula G, Sylla A, Pichard E, Kodio B, Bentejac MC, Teulieres L, Saliou P.. Etude d'un nouveau vaccine combine contre le fievre jaune et la rougeole chez les enfants ages 6 a 24 mois au Mali. Bull. Soc. Path. Exper. 1991 ; 84 : 885-97.

92. Lhuillier M, Mazzariol MJ, Zadi S, Le-Cam N, Bentejac MC, Adamowiez L, MarieFN, Fritzell B. Study of Combined Vaccination against Yellow Fever and Measles in Infants from Six to Nine Months. J. Biol. Stand. 1989 ; 17 : 9-15.

93. Mouchon D, Pignon D, Vicens R, Tu-Ha-Thanh, Tekaia F, Teulieres L, Garrigue G.. Etude de la Vaccination Combine Rougeole-Fievre Jaune chez l'Infant Africain Age de 6 Mois a 10 Mois. Bull Soc. Path. Exper. 1990 : 83 : 537-51.

94. Galazka A. Stability of Vaccines. WHO/EPI/GEN 89.8 :1990.

95. Monath TP. Surveillance of Yellow Fever in Nigéria, 1970-71. Nigérian Med. J. 1972 ; 2(4) :179.

96. Rickard ER. Organization of Viscerotome Service of Brazilian Cooperative Yellow Fever Service. Am.J.Trop.Med. 1937 ; 17 : 163-83.

97. PAHO. Yellow Fever in the Americas. PAHO Bull. 1985 ; 19(2) : 209-12.

98. Vainio JJ. Evaluation of Yellow Fever Surveillance in Kenya (MSc Control of Infectious Diseases). University of London, 1997.

99. Sanders EJ, Borus P, Ademba G, Kuria G, Tukei PM, LeDuc JW. Sentinel Surveillance for Yellow Fever in Kenya, 1993 to 1995. Emerging Infectious Diseases, 1996 ; 2(3) : 236-238.

100. EPI. EPI Information System : Global Summary. Geneva : Expanded Programme on Immunization, Global Programme for Vaccines and Immunization, WHO, 1996.

101. Busvine JR. Disease Transmission by Insects : Its Discovery and 90 Years of Effort to Prevent It. New York : Springer-Verlag, 1993.

102. Leger M. Epidemiology of Yellow Fever in the French West African Colonies. League of Nations Monthly Epidemic Report, 1925 ; 4(83) : 472-80.

103. Scott HH. A History of Tropical Medicine. London ; Edward Arnold & Co, 1942.

104. Moe CE. Yellow Fever and Mosquito Control. Public Admin. Series : Bibliography # P 479, 1979.

105. Coleman W. Yellow Fever in the North - the Methods of Early Epidemiology. Madison, Wisconsin : The University of Wisconsin Press, 1987.

106. Newsom EY. Unto the Least of These : the Howard Association and Yellow Fever. Southern Med. J. 1992 ; 85(6) : 632-37.

107. Monath TP. Chapter 71 : Yellow Fever. IN : Warren KS, Mahmoud AAF, editors. Tropical and Geographic Medicine. 2nd ed. New York : McGraw-Hill, Inc. 1990 : 661-74.

108. Mahaffy AF, Smithborn KC, Jacobs HR, Gillett JD. Yellow Fever in Western Uganda. Trans.R.Trop.Med.Hyg. 1942 ; 36 : 9.

109. Serie C, Lindrec A, Poirier A, Andral L, Neri P. Etudes sur la Fievre Jaune en Ethiopie.I. Introduction - symptomatologie clinique amarile. Bull. WHO 1968 ; 38(6) : 835-41.

110. Haddow AJ. Yellow Fever in Central Uganda, 1964, part I. Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg. 1965 ; 59 : 436.

111. Haddow AJ. Mosquitoes of Bwamba County, Uganda III. Bull. Entomol. Research 1945 ; 36 : 297-304.

112. Deubel V, Digoutte JP. Morphogenesis of Yellow Fever Virus in Aedes Aegypti Cultured Cells. I. Isolation of Different Cellular Clones and the Study of Their Susceptibility to Infection with the Virus. Am. J. Trop. Med Hyg. 1981 ; 30(5) : 1060-70.

113. Deubel V, Digoutte JP, Mattei X, Pandare D. Morphogenesis of Yellow Fever Virus in Aedes Aegypti Cultured Cells. II. An Ultrastructural Study. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1981 ; 30(5) : 1071-77.

114. Gilpin ME, McClelland GA. Systems Analysis of the Yellow Fever Mosquito Aedes Aegypti. Fortsch. Zool. 1979 ; 25(2-3) : 355-88.

115. Lumsden WHR. Probable Insect Vectors of YF Virus from Monkey to Man, in Bwamba County, Uganda. Bull Entomol Res. 1951 ; 42 : 317.

116. Dick GWA. Further Studies on the Susceptibility of African Wild Mammals to YF. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952 ; 46 : 47-58.

117. Durieux C, Boiron H, Koerber R. Sur l'Existence d'un Reservoir de Virus Amaril Animal en Afrique. Bull. Soc. Pathol. Exot. 1947 ; 40 : 111-18.

118. Findlay GM. The Infectivity of Neurotropic Yellow Fever Virus for Animals. J. Path. Bact. 1934 ; 38 : 1-6.

119. Findlay GM, Mahaffy AF. Susceptibility of Nigérian Hedgehogs to YF. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1936 ; 29 : 417-18.

120. Findlay GM, Stephanopoulo GJ, Davey TH, Mahaffy AF. Yellow Fever Immune Bodies in Blood of African Animals. Preliminary Observations. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1936 ; 29 : 419-24.

121. Haddow AJ, Dick GWA, Lumsden WHR, Smithburn KD. Monkeys in Relation to the Epidemiology of YF in Uganda. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1951 ; 45 : 189-224.

122. Haddow AJ, Smithburn KC, Mahaffy AF, Bugher JC. Monkeys in Relation to Yellow Fever in Bwamba County, Uganda. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1947 ; 40 : 677-700.

123. Monath TP, Kemp GE. Importance of Non-human Primates in YF Epidemiology in Nigéria. Tropical and geographical medicine, 1973 ; 25 : 28.

124. Smithburn KC. The Susceptibility of African Wild Animals to Yellow Fever. III. Pottos and Galagos. Am. J. Trop. Med. 1949 ; 29 : 411-23.

125. Kumm HW, Cerqueira NL. The Role of Aedes Leucocelaneus in the Epidemiology of Jungle Yellow Fever in Brazil. Bull. Entomol. Research, 1951 ; 42(1) : 195-99.

126. Schliessmann DJ. Progress Report of the Aedes Aegypti Eradication Program in the United States for 1965. Mosquito News 1965 ; 26 : 484-89.

127. Gillette HPS. YF in Trinidad. A Brief Review. Mosq News, 1956 ; 16 : 121-25.

128. Boshell MJ, Osorno Mesa E. Observations on Epidemiology of Jungle YF in Santander and Boyaca, Colombia, September, 1941 to April, 1942. Am J Hyg. 1944 ; 40 : 170-81.

129. Yellow Fever in the Americas, 1981 and 1982. Morbidity and Mortality Weekly Report 1983 ; 32 : 202.

130. Laemmert HW, de Castro Ferreira L, Taylor RM. An Epidemiological Study of Jungle Yellow Fever in an Endemic Area in Brazil ; Part II - Investigation of Vertebrare Hosts and Arthropod Vectors. Am. J. Trop. Med. Supp. 1946 ; 26 : 23-69.

131. Bugher JC, Boshell MJ, Roca Garcia M, Osorno ME. Epidemiology of Jungle YF in Eastern Colombia. Am J Hyg. 1944 ; 39 : 16-51.

132. Miller BR, Ballinger ME. Aedes Albopictus Mosquitoes Introduced into Brazil : Vector Competence for Yellow Fever and Dengue Viruses. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1988 ; 82 : 476-77. épidémies

Annexe I :

Exemples d'épidemies historiques de fièvre jaune [12, 23, 24, 25, 27, 101, 102-106]

Amérique du sud et Amérique centrale				
Années	**Localisation**	**Cas**	**Décès**	**Commentaires**
164- 1664 1780	Antilles St.Lucia Jamaïque		94% sur 1500 3500	Epidemics : 1649, 1652, 1656, 1664, 1671, 1686, 1690, 1691, 1694, 1695, 1703, 1705, 1715, 1723, 1664, 1729, 1731, 1734, 1735, 1740, 1741, 1743, 1750, 1751, 1754, 1756, 1761, 1762, 1765, 1767, 1769, 1500, 1770, 1779, 1780, 1781, 1791, 1793, 1795, 1796, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1807, 1813, 1816, 1780, 3500, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1827, 1828, 1829, 1830, 1837, 1838, 1839, 1841, 1842, 1843, 1847, 1850, 1852, 1853, 1854, 1855, 1856, 1858, 1860, 1861, 1862, 1864, 1865, 1866, 1867, 1868, 1869, 1877, 1881, 1887, 1889, 1891, 1894, 1895, 1901, 1907, 1908
1699	Mexique			Vera Cruz touchée : sembre être la première épidémie à cet endroit
1725	Mexique			Vera Cruz : rapporté par clavigero dans son *Histoire du Mexique*
1760	Guyane néerlandaise Surinam			Fermin rapporta dans son *"Traite des maladies les plus fréquentes au Surinam "* qu'il s'agissait de la première épidémie de fièvre jaune à cet endroit
1762	Guyane française			A Cayenne où l'épidémie continua à sévir pendant trois ans, autre épidémie en 1791
1793	Venezuela			Caracas touchée en octobre
1793	Guyane britannique			Flambée à Demerara
1795	Antilles		31000	Chez les militaires européens
180-	Amérique du sud et Amérique centrale			Venezuela (1802, 1869), Guyane Britanique (1800, 1820, 1821, 1825, 1837, 1838, 1840, 1841, 1881), Colombie (1830, 1861, 1883, 1886, 1887, 1888, 1889), Guyane néerlandaise (1800, 1835, 1837, 1841, 1854), Pérou (1842, 1852, 1854, 1869), Mexique (1846, 1863, 1865, 1868, 1875, 1878), Rio De Janeiro (1850, 1894), Guyane Française (1802, 1850, 1855-1858, 1877), Honduras (1860), San Salvador (1868), Nicaragua (1868),
1804	San Juan, Porto Rico			mortalité anormalement élevée
1898	Rio de Janeiro			taux de mortalité de 95,5 % ? ? ?
1900	Colombie			La présence d'Aedes aegypti était très rare et les cas de FJ devaient être de type rural.
190-	Guyane néerlandaise			L'épidémie de 1902 et celle de 1908 coincident avec l'arrivée d'un grand nombre de personnes non-immunisées
19—	Colombie			Flambées en 1907, 1910, 1912, 1915, 1920, 1929,
19—	Venezuela			Flambées en 1908, 1912, 1914, 1917, 1918, 1928-29.

Amérique du Nord

Années	Localisation	Cas	Décès	Commentaires
1668	Amérique du Nord			Particulièrement destructrice dans les villes de New York et de Philadelphie. Les communications entre les colonies d'Amérique du Nord et les colonies correspondantes des Antilles étaient fréquentes et les vieux bâteaux de bois abritaient les moustiques.
169-	Amérique du Nord			1690 à Charleston, 1691 à Boston, 1693 à Philadelphie, Charleston et Boston, 1694 à Boston, New York et Philadelphie, 1699 à Charleston et Philadelphie.
169-	Philadelphie			epidémies : 1699, 1741, 1762, 1780, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1800, 1803, 1804, 1805. L'épidémie la plus importante eut lieu en 1793.
17—	Amérique du Nord			1702 à New York, 1703 à Charleston, 1728 à Charleston, 1732 à Charleston, 1734 à New York, Boston, Charleston, Philadelphia et à Albany, 1737 en Virginie, 1739 à Charleston, 1741 en Virginie, 1743 à New York et en Virginie, 1745 à New York et Charleston, 1747 à New Haven, 1748 à Charleston, 1751 à New York et Philadelphie, 1778 à Philadelphie, 1783 à Baltimore, 1791 à New York et Philadelphie, 1792 à Charleston, 1793 à Philadelphie.
1793	Philadelphie		4000	Après l'arrivée de réfugiés de Saint Domingue en avril, la fièvre bilieuse commença en septembre et dura 7 semaines.
180-	Amérique du Nord			Norfolk en 1801, New York en 1801, 1819, 1821, 1822, 1870, Massachusetts en 1801, Philadelphia en 1802, 1803, 1805, 1819, 1820, 1821, 1867, Boston en 1803, 1821, Charleston en 1807, 1817, 1819, 1821, 1824, 1839, 1843, 1854, 1856, Nouvelle Orléans en 1811, 1817, 1819, 1820, 1821, 1822, 1824, 1827, 1828, 1829, 1837, 1841, 1847, 1854, 1856, 1867, 1873, 1878, Floride en 1811, New Jersey en 1811, Baltimore en 1817, 1819, 1821, Alabama en 1821, 1854, 1873, rives du Mississippi en 1821, 1843, 1855, 1873 Key West en 1823, 1829, 1841, 1867, Natchez en 1825, 1829, 1837, 1847, Washington en 1825, Mobile en 1825, 1827, 1829, 1837, 1839, 1843, 1847, 1854, 1867, Memphis en 1828, 1873, 1879, Galveston en 1839, 1843, 1867,
1839	Galveston, Texas		Environ 100	Epidémie décrite en détail par le Dr Ashbel Smith
1846	Plaines des Etats-Unis			*Au cours de leur marche de Nanvoo à l'Utah, les Mormons souffrirent de fièvres rémitentes et de la fièvre jaune. La piste qu'ils avaient suivie à travers le désert était parsemée des tombes de ceux qui avaient péri (Walford)*
185-	Charleston, Caroline du Sud			Plusieurs grandes épidémies ; les principales survenant en 1852, 1854, 1856 et 1858. 682 décès furent déclarés en 1854.
1853	Nouvelle Orléans			4858
1870	New York			Dernière épidémie de fièvre jaune enregistrée à New York
1876	Charleston			Dernière épidémie de fièvre jaune à Charleston
1877	Port Royal, Caroline du Sud			Dernière épidémie de fièvre jaune en Caroline du Sud
1878	Vallée du Mississippi	100 000	20 000	Perte économique de plus de 100 milliards de dollars
1905	Nouvelle Orléans	5000	1000	

Europe				
Années	**Localisation**	**Cas**	**Décès**	**Commentaires**
1649	Gibraltar, Espagne			Apportée par bâteaux en route pour les Antilles et en provenance d'Afrique, ou retournant en Afrique
1700	Cadix			Selon Hirsch, la première apparition de la fièvre jaune à Cadix
1723	Lisbonne Portugal, Londres ? ? ?			Rapport sur une épidémie locale écrit par Pedro Francisco da Costa Alvarenga - Première apparition de la fièvre jaune en Europe ? La maladie serait apparue à Londres, en provenance de Lisbonne.
1724	Espagne et Portugal			On disait que la maladie s'attrappait "en mangeant des fruits et en buvant de l'eau de neige"
172-	Espagne			Gibraltar en 1727, Cadix en 1730, 1736, 1764, Malaga et Carthagène en 1741
1730	Europe			Au cours des mois de septembre et d'octobre, 22000 décès suivirent l'arrivée de la flottille de Pintado, en provenance de Carthagène, où nombre de ses hommes d'équipage étaient morts de ce que l'on appelait "el vomito prieto". Ecrivant à propos de cette épidémie, Bascome ajoutait : "Ce fut certainement cette pestilence qui, au cours des années 1729 à 1735, ravage *Vienne, Pignerol Fossano, Nizza, Rivoli, Asti, Larti, Acqui, Basle, Silesia, Thrasburg (Bas Rhin), Trino, Fresneuse (Lower Seine), Vimeux (Seine et Oise), Orléans (Loiret), Plouviers (Loiret), Meaux, Villeneuve, St.George (Seine et Maine), la Bohème, le Danemark, la Suède et la Russie"*
1740	Carthagène			Le fait d'avoir négligé les précautions en matière d'ancrage à distance du rivage entraîna une épidémie dans la marine britannique.
1741	Malaga, Espagne		8431	Au cours d'une opération militaire
180-	Brest, Bretagne			Epidémies mineures en 1802 et 1856
1802	Cadix, Espagne			En 1804, la maladie s'était déjà diffusée à Cordoue, Grenade, Valence et en Catalogne et Gibraltar était gravement touchée
1804	Livourne, Italie	2000	650	
181-	Espagne			Epidémies déclarées à Barcelone, Cadix, Carthagène, Malaga en 1810, et à Gibraltar en 1813,
1821	Barcelone, Espagne		5000 20 000	Les observateurs français et anglais commencèrent à reconnaître que la fièvre jaune pourrait se déplacer et continuer à progresser vers le nord de l'Europe.
1823	Portugal			Epidémie à Lisbonne
1826	Dublin			Plus ancienne épidémie de FJ déclarée en Europe.
1828	Gibraltar	5383	1183	"Cause atmosphérique"
1852	Southampton			Petite épidémie
1857	Oporto, Lisbonne Portugal			Terrible épidémie en termes d'importance et de mortalité. Dernière épidémie importante en Europe
1861	Saint-Nazaire, France	40	26	"Anne Marie", petit bâteau à voile en bois en provenance de la Havane, avait déjà connu en mer, un taux de mortalité de 22 % dû à la fièvre jaune.
1865	Swansea, pays de Galles	27	17	Au cours d'une période extrêmement chaude, un petit nombre de moustiques infectés, apportés par un cargo de cuivre en provenance de Cuba provoqua une épidémie en ville.
1870	Barcelone			
1878	Madrid			

Afrique				
Années	**Localisation**	**Cas**	**Décès**	**Commentaires**
1751	Afrique occidentale : Côte de Guinée, Sénégal			Lind : *"Dans plusieurs villes, le taux de mortalité au sein de la population noire était si élevé qu'il ne restait pas assez de monde pour enterrer les morts."*
181-	Afrique occidentale			Sénégal en 1814, 1816, 1828, 1830, 1837, 1840-41, 1844, 1852, 1858, 1863, 1866, 1872, Sierra Leone en 1816, 1823, 1859, 1862, 1865, 1866, côte congolaise en 1816, 1862, 1865, Fernando Po en 1839, 1862, Gold Coast en 1852, 1862, Sénégambia en 1858, 1859, 1866, Gambie en 1860, Angola en 1860, côte du Bénin, en 1862, Les Iles Canaries en 1810, 1862, 1888, Lagos en 1864,
1900	Afrique occidentale			Début au Sénégal et diffusion le long de la voie de chemin de fer de Kayes à Dioubeba, au Soudan français en 1901. Dakar fut pratiquement décimé.
1923-27	Afrique occidentale			La fièvre jaune devint active dans la Gold Coast, au Nigéria, au Sénégal, au Soudan français, à la côte d'Ivoire, au Dahomey, au Togo, en Haute-Volta et au Congo Belge.

Annexe II :
Cas de fièvre jaune déclarés en Afrique, 1900-1996

1900	-00	-01	-02	-03	-04	-05	-06	-07	-08	-09	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24	-25	-26	-27	-28
Angola	X																												
Congo belge																												9	45
Dahomey						11		12				2	16									6			14		2	4	6
Sudan français		20						36			5												few			6	5		
Togo français																												8	
Gambie																												1	5
Gold Coast																									8	7	27	107	4
Guinée		1																											
Côte d'Ivoire			15								X				X								7			3		3	3
Libéria																										5		5	
Niger																												1	
Nigeria																									1	21	11	3	
Port. Guinée																												X	
Sénégal		5				1		2				15															27	116	
Haute Volta																											2		

X Cas déclaré.

Annexe II : Cas de fièvre jaune déclarés en Afrique, 1900-1996 *(suite)*

	-29	-30	-31	-32	-33	-34	-35	-36	-37	-38	-39	-40	-41	-42	-43	-44	-45	-46	-47	-48	-49	-50	-51	-52	-53	-54	-55	-56	-57
Soudan anglo-égypt						1						15, 641		1															
Congo belge					*	*				14		2	3		7	3				2	3	2	1	5	6	1	3	4	3
Cameroun britannique			8																										
Togo britannique						1																							
Dahomey				1			2	4	7	1	1		2										1						
Cameroun											1	1	2																
Afrique- Equatoriale Française						2			7	1	3	5	2		2						1						1		
Guinée française				9	4	1		1					3		7														
Soudan français			8	17			1	7	3	9		1	8	1					3	1									
Togo français			3		4		3				1	1		1															
Gabon						3							8																
Gambie						3	3																						
Gold Coast (Ghana)		2	20	4	6	5	5	6	77	15	2		4	1	2	1	5			2	27	13	25	6		1	7		
Guinée																								1					
Côte d'Ivoire			16		3	28	101	1	10	24	11	2	4	8	1	2	2	1		1									
Kénya														1	1														
Liberia	22																												
Mauritanie			1																										
Niger			2		5	8	1	1		1	3																		
Nigéria		1	4	1	1	7	1	5	26	11	8	3		2		1	1	46			3	1**	13**	42**	18		1		2
Nord de la Rhodésie																									3				
Port. Guinea				46	7										8	2	2												
Sénégal			3	15	22	4		10	24	2	1			1	3										2				
Sierra Leone							3	1						3							3	1			1	3	2		
Ouganda													1											1					
Haute Volta			10	1																									

* Jaunisse fébrile, non confirmée sérologiquement comme étant un cas de fièvre jaune.

** Série de plusieurs épidémies dans la population du Nigéria avec au moins 12 000 cas non déclarés officiellement.

Annexe II : Cas de fièvre jaune déclarés en Afrique, 1900-1996 *(suite)*

	-58	-59	-60	-61	-62	-63	-64	-65	-66	-67	-68	-69	-70	-71	-72	-73	-74	-75	-76	-77	-78	-79	-80	-81	-82	-83	-84	-85
Angola														65														
Cameroun													1		2	1	1	2	1				7				1	
Congo	60	11	7	4																								
Guinée Eq.													4															
Ethiopie				***	10				350																			
Gambie																					30[x]	[x]						
Ghana		2				3						5	12	3	5	5	1	2	2	110	213	494	8	4	6	372		
Côte d'Ivoire																									25			
Mali												21																
Nigéria												208 [x]	4 [x]			2 [x]	25					11	1			12	6	
Sénégal								243#														1		3				
Sierra Leone																		130										
Swaziland																					1							
Togo												1	2														1	
Ouganda		1					1							106				14										
Haute Volta (Burkina Faso)												87														356 [x]	17	7

[x] Nombre de cas estimés en Gambie : 8 400 contre 100 000 au Nigéria en 1969 et 1000 en 1973 et 3000 cas au Burkina Faso en 1983.
Nombre de cas estimés : 20 000.
*** 100 000 Cas en Ethiopie.

Cas de fièvre jaune déclarés en Afrique, 1900-1996 *(suite)*

	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Angola			37								
Bénin											124
Cameroun					173				10		
Gabon									28	16	
Ghana								39	79		27
Guinée		5									
Kénya							27	27	7	3	
Libéria										360	
Mali		305 x									
Mauritanie		21									
Nigéria	1289 x	2676 x	4920 x	3270	4075	2561	149	152	1227		
Sénégal										79	
Sierra Leone										33	
Togo		6									

x Estimation du taux de morbidité : Mali : 1 525 en 1987 ; Nigéria : 9 800 en 1986, 120 000 en 1987 et >1 000 en 1988.

Annexe III :

Vecteurs africains

Vecteurs africains [49, 51, 79, 83, 107-115]			
Moustique	**Reproduction/ habitat**	**Habitudes alimentaires**	**Commentaires**
Aedes (Stegomyia) aegypti			
a) domestic form (aegypti)	• se reproduit dans les containers artificiels (containers de stockage de l'eau, vielles boîtes de conserves, pneux usagés, etc.)	• anthropophile • pique aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitationsau cours de la journée,surtout vers la fin de l'après-midi • tout au long de l'année, y compris au cours de la saison sêche	• sa distribution est en corrélation avec le comportement humain • majeur et souvent le seul vecteur impliqué dans la transmission inter-humaine
b) wild form (formosus)	• se reproduit dans les containers d'eau naturels (trous des arbres, creux des rochers ; coques des fruits, niches de crabes, etc.)	• zoophile • se trouve pendant la saison des pluies et au début de la saison sêche	• petit rôle dans la transmission de la fièvre jaune (durée de vie courte, peu de contacts avec les singes).
Aedes (Stegomyia) africanus	• se trouve dans les zones forestières allant de la fôret pluviale à la savane sêche	• primatophile • au crépuscule dans la canopée mais peut piquer à toute heure du jour si un hôte satisfaisant s'introduit dans sa zone d'activité (effet d'intrusion)	• vecteur principal dans la forêt pluviale et vecteur important dans les galleries forestières
Aedes (Stegomyia) opok	• zones de savane	• moins primatophile que *A. africanus*	• virus souvent isolé chez *A. opok* dans la République d'Afrique Centrale et en Côte d'Ivoire - considéré comme un vecteur majeur
Aedes (Stegomyia) neoafricanus	• se trouve uniquement dans les galeries forestières de l'est du Sénégal		• n'est jamais très abondant mais peut être un vecteur local efficace (taux d'infection élevé)
Aedes (Stegomyia) luteo-cephalus	• dans les zones de savane s'étendant jusqu'à la région du Sahel, commun dans les zones forestières • se reproduit dans les trous des arbres	• primatophile • s'attaque aux singes après le crépuscule dans la canopée et dans les galeries de mangrove	• mis en cause en 1969 au cours de l'épidémie du plateau de Jos au Nigéria • vecteur majeur dans les zones de savane d'Afrique occidentale
Aedes (Stegomyia) simpsoni group			• au moins trois espèces • isolé en Ouganda en 1942 et plusieurs fois au cours de l'épidémie survenue en Ethiopie de 1960 à 1962. • en Afrique occidentale, les espèces du groupe simpsoni s'attaquant à l'homme n'ont été trouvée qu'au Nigéria

Vecteurs africains *(suite)*			
Moustique	**Reproduction/ habitat**	**Habitudes alimentaires**	**Commentaires**
a) A. simpsoni			• en Afrique du Sud uniquement
b) A. lilii		• non-primatophile	• en Afrique orientale • n'est pas considéré comme n vecteur de la fièvre jaune
c) A. bromeliae	• sites de reproduction végétaux (aisselles des feuilles de bananiers), trous dans les arbres	• pique le jour	• très probablement le vecteur mis en cause par Mahaffy ou Haddow sous le nom d' *A. simpsoni*
Aedes (Diceromyia) furcifer-taylori group	• vit dans la savane	• deux repas de sang au cours du même cycle gonothrophique	• les espèces appartenant à ce groupe furent les premières incriminées lors de l'épidémie de Nuba Mountains survenue en 1940 au Soudan. • Au cours d'une épizootie survenue au Sénégal en 1977, 58 souches du virus amaril sont isolées chez des moustiques males et femelles ayant été capturés.
a) A. taylori	• canopée de galeries forestières	• plus simiophile qu'anthropophile	• principal vecteur de la transmission singe-singe dans la canopée des galeries forestières.
b) A. furcifer	• en savanne ouverte et dans les villages	• anthropophile • pique aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations	• transmission singe-singe mais également infections humaines • principal vecteur lors d'épidémies intermédiaires : Gambie (1978), Burkina Faso (1969 et 1983), Mali (1987)
Autres moustiques			• certains ont été trouvés infectés dans la nature mais aucun n'est un vecteur efficace
a) A. metallicus ***b) A. vittatus*** ***c) A. dentatus*** ***d) A. stokesi*** ***e) Eretmapodites***		• pas de préférences tropiques ou ne pique que les primates	• n'a jamais joué un rôle important dans la dissémination ou l'amplification du virus
f) Mansonia *g) Culex*			• n'a jamais joué un rôle important dans la dissémination ou l'amplification du virus, la période d'incubation du virus étant trop longue.
Tiques			
Amblyomma veriegatum	• dans la nature en République Centrafricaine		• le virus amaril a été isolé deux fois à partir de tiques (une fois chez des mâles et une fois à partir d'œufs) • rôle plus important dans la préservation du virus puisque celui-ci peut se transmettre verticalement.

Annexe IV :

Hôtes vertébrés africains

Hôtes vertébrés africains [35, 115, 73, 107, 116-124]		
Nom	**Environnement**	**Commentaires**
Simioidea (singes)		• tous les singes africains susceptibles de contracter la fièvre jaune, développent une virémie suivie par la production d'anticorps neutralisants mais ne développent la maladie qu'à un degré faible, pratiquement inaperçu.
a) Colobus abyssinicus	• Afrique centrale et orientale	• longue période de virémie (5 à 9 jours) • les anticorps apparaissent après le huitième jour • une souche de virus amaril est isolée au cours de l'épidémie survenue en 1960-62 en Ethiopie
b) Colobus polykomos *c) Colobus badius*	• Afrique occidentale	• cas de sérologie positive au Ghana (1965), en Sierra Leone (1937) et au Sénégal (1936)
d) Cercopithecus	• Afrique orientale : *C. mitis* : transmet le virus dans la forêt ; *C. aethiops* et *C. nictitans* se nourrissent dans les plantations et dans les zones source d'infection des moustiques anthropophiles. • Afrique occidentale : *C. diana* and *C. mona* vivent dans la forêt et *C. aethiops* vit dans la savanne.	• genre le plus étudié
e) Cercocebus (mangabeys)	• singes vivant dans la forêt et revenant souvent au niveau du sol pour se nourrir	• En Ouganda, *C.albigena* présentait des taux élevés de prévalence des anticorps mais sa virémie est faible et de courte durée.
e) Erythrocebus patas (singe rouge ou patas)	• se retrouve fréquemment dans la savane	• voyage sur de longues distances et trouve sa nourriture dans les plantations • cas fréquents de sérologie positive
f) Papio papio *g) Papio anubis (babouins)*	• vit dans la savane • vit en groupes importants et appréciés par les moustiques primatophiles	• taux de séropositivité élevé en Afrique occidentale et orientale
g) Pan troglodytes (chimpanzés)	• Afrique centrale, occidentale et orientale	• peu fréquent et n'a donc pas un rôle important

Hôtes vertébrés africains *(suite)*		
Nom	**Environnement**	**Commentaires**
Lemurioidea (pottos et galagos)		
a) pottos	• animal nocturne vivant dans les arbres de la forêt pluviale	• espèce trop rare pour jouer un rôle épidémiologique important
b) galagoes (Galago Sénégalensis, Galago crassicaudatus)	• vit dans la forêt et la savane, activité nocturne	• les études sérologiques conduites dans la nature n'ont pu démontrer leur participation dans la circulation du virus en Afrique occidentale. • En Afrique orientale, des cas de sérologie positives ont été rapportés chez les galagos au Kenya et en Ouganda.
Autres vertebres	• Hérissons soudanais (*Atelerix pruneri*) et européens (*A. erinaceus*) • chauve-souris (*Epomophorus* sp.) • souris de laboratoire • cobaye (après inoculation par voie intracérébrale) • Steatomys opimus • carnivores généralement résistants, sauf *Genettra tigrina* et *Nandinia binotata* • Cas de sérologie positive chez Artiodactyla (châmeaux, moutons, chèvres, bétail, cochons, etc.) mais souvent dans des pays où le virus amaril n'a jamais été mis en évidence.	• plusieurs ont été identifiés comme susceptibles mais leur rôle peut être limité en raison de l'absence de contacts avec les vecteurs • réactions croisées possibles : plusieurs réponses positives ont probablement été causées par les anticorps induits par d'autres flavivirus.

Annexe V :

Vecteurs sud-américains et hôtes vértébres

Vecteurs sud-américains et hôtes vértébres [17,35,49,125,126,73,107, 127-131]			
Moustique	**Reproduction/ habitat**	**Habitudes alimentaires**	**Commentaires**
Aedes (Stegomyia) aegypti	• péridomestique		• importé d'Afrique occidentale
Haemagogus	• se repose dans les trous d'arbres et les pousses de bambou	• simiophile mais s'attaque occasionnellement à l'homme	
a) H. (Haemagogus) janthinomys	• abondant dans la canopée tropicale humide de la Colombie et sur la côte atlantique de Panama		• vecteur principal en Amérique du sud • en cas de destruction de la forêt, ce vecteur survivra au niveau du sol dans les plantations
b) Hg. (Haemagogus) equinus	• même écologie que H. janthinomys		• vecteur principal au Guatémala
c) Hg. (Haemagogus) mesodentatus			• vecteur principal au Guatémala en 1956
d) Hg. (Haemagogus) lucifer			
e) Hg. (Haemagogus) iridicolor			
f) Hg. (Haemagogus) capricornii			• vecteur sérologique majeur retrouvé infecté dans la nature : confondu sur le plan taxonomique avec Hg. Janthinomys ? ? ?
g) Hg. (Haemagogus) albomaculatus		• au sol, s'attaque à l'homme aussi bien à l'intérieur qu'à l' extérieur des habitations	
h) Hg. (Conopostegus) leucocelaenus	• vit dans la forêt	• anthropophile	
Sabethes (Sabethoides) chloropterus	• se repose dans les trous des arbres et les pousses de bambous	• simiophile mais s'attaque occasionnellement l'homme • actif tout au long de l'année	• très tolérant en conditions arides peut jouer un rôle important dans le maintient du virus dans les zones ayant une longue saison sêche
Aedes albopictus			• importé d'Asie • rôle potentiel ? ? ?

Hôtes vértebrés sud americains		
Nom	**Environnement**	**Commentaires**
Alouatta (singes hurleurs)	• vit en groupe au sommet des arbres	• très susceptible à la fièvre jaune
Ateles (singes araignées)	• vit au sommet des arbres	• très susceptible
Callithrix (marmosets)		• très susceptible
Cebus (singes capucins)		• relativement résistant
SAIMIRI (singes écureuils)	• vit en groupe	• joue un rôle dans le concept d'épizootie "errante"