



Contents

229 Seroepidemiological studies of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus

235 Morocco certified malaria-free

Sommaire

229 Études séroépidémiologiques sur le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009

235 Le Maroc certifié exempt de paludisme

Seroepidemiological studies of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus

Background

A great deal of information has been generated as the 1-year anniversary of the start of the influenza A (H1N1) 2009 pandemic approaches, yet there remain many questions regarding the infectivity and epidemiology of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. Under the surveillance system for pandemic influenza, the incidence of infection for many countries was calculated using data that captured only the number of people seeking medical care for illness, while those with asymptomatic or mild infections were not counted, leading to an underestimation of the actual number of infections. Influenza-specific antibodies are regarded as markers of past infection, and the detection of significant antibody titres against a specific strain of the virus may also reflect partial or complete protection against that virus. Therefore, measurements of antibody in serum samples obtained from populations before and after circulation of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus can be used to estimate the extent of infection in the population. These data may inform decision-making on public health policy and help quantify the effectiveness of interventions.^{1,2}

In this review the methods and results of 9 studies of the seroprevalence of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus that have been published in peer-reviewed journals are examined, and the implica-

Études séroépidémiologiques sur le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009

Généralités

Un grand nombre d'informations a été obtenu à la veille du premier anniversaire marquant le début de la pandémie de grippe A (H1N1) 2009, mais de nombreuses questions restent en suspens concernant l'infectivité et l'épidémiologie du virus qui l'a déclenchée. Dans le cadre du système de surveillance de la grippe pandémique, on a calculé l'incidence de l'infection pour de nombreux pays à l'aide de données qui n'enregistraient que le nombre de personnes recherchant des soins médicaux, tandis que celles présentant des infections asymptomatiques ou bénignes n'étaient pas dénombrés, d'où une sous-estimation du nombre réel d'infections. Les anticorps spécifiques de la grippe sont considérés comme des marqueurs d'une infection passée et la détection de titres d'anticorps élevés dirigés contre une souche spécifique de virus peut également témoigner d'une protection partielle ou complète contre ce virus. Par conséquent, les mesures des taux d'anticorps présents dans des échantillons sériques obtenus dans une population avant et après que le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 a circulé peuvent être utilisées pour estimer l'étendue de l'infection dans cette population. Ces données peuvent éclairer la prise de décision en matière de politique de santé publique et aider à quantifier l'efficacité des interventions.^{1,2}

Dans cet article, les méthodes et les résultats de 9 études sur la séroprévalence du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009, qui ont été publiées dans des revues pratiquant l'examen collégial et en évoquons les implications

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

06.2010
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ Lipsitch M et al. Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:112–115.

² The WHO informal network for mathematical modelling for pandemic influenza H1N1 2009 (working group on data needs). Studies needed to address public health challenges of the 2009 H1N1 influenza pandemic: insights from modeling. *Public Library of Science Currents: Influenza*, 2009, Dec 17: RRN1135 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795345.1/>, accessed May 2010).

¹ Lipsitch M et al. Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:112–115.

² The WHO informal network for mathematical modelling for pandemic influenza H1N1 2009 (working group on data needs). Studies needed to address public health challenges of the 2009 H1N1 influenza pandemic: insights from modeling. *Public Library of Science Currents: Influenza*, 2009, Dec 17: RRN1135 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795345.1/>, consulté en mai 2010).

tions of such studies (Table 1) are discussed. These studies include data from 7 countries: China; China, Province of Taiwan; Finland; Germany; Singapore; the United Kingdom; and the United States of America. The studies were designed to determine the prevalence of cross-reactive antibodies to the pandemic influenza virus prior to its appearance and to estimate the proportion of the population that was infected.

Methods: populations studied and laboratory procedures

Eight of the seroepidemiological studies provided baseline estimates of the prevalence of pandemic A (H1N1) 2009 virus cross-reactive antibodies. All 8 used serum samples collected prior to the appearance of the virus in the community but represent different subsets of the population. For example, Singapore evaluated samples from healthy volunteers, most of whom were born before 1958,³ and from military personnel, hospital staff and residents in a long-term care facility before community transmission was recognized in the country;⁴ China sampled farmers from Guangxi Province who had no previous history of vaccination plus a small number of people from Guangdong Province;⁵ the United States used stored serum samples from vaccine trials conducted in 1976 and from academic, industry or government personnel collected between 2005 and prior to the pandemic in 2009;⁶ the United Kingdom used serum samples from 9 regions across England collected in 2008;⁷ Germany used serum from healthy blood donors collected between 2007 and 2008;⁸ and Finland used serum samples collected from the virus diagnostic unit at Helsinki University Hospital between 2004 and 2005.⁹ In addition, 5 of the studies also provided additional serological data for specimens collected after the appearance of pandemic A (H1N1) 2009 virus. These include samples from inpatients or ambulatory patients,^{8,10} health-care workers,^{4,11} participants in vaccine trials,⁶ and military personnel.⁴

(Tableau 1) sont examinés. Ces études comprennent des données provenant de 7 pays: la Chine, la Province de Taïwan (Chine), la Finlande, l'Allemagne, Singapour, le Royaume-Uni et les États-Unis. Ces études ont été conçues de manière à déterminer la prévalence des anticorps présentant des réactions croisées avec le virus de la grippe pandémique avant son apparition et à estimer la proportion de la population qui a été infectée.

Méthodes: populations étudiées et méthodes de laboratoire

Huit de ces études séroépidémiologiques ont fourni des estimations de base de la prévalence des anticorps présentant une réaction croisée avec le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009. Toutes ont porté sur des prélèvements sériques effectués avant l'apparition du virus dans la communauté, mais représentent différentes sous-séries de population. Par exemple, Singapour a évalué les prélèvements de volontaires sains, dont la plupart étaient nés avant 1958,³ de personnels militaires et hospitaliers, ainsi que de résidents d'un établissement de soins de longue durée, avant que la transmission du virus dans la communauté n'ait été reconnue dans le pays.⁴ La Chine a effectué des prélèvements chez des agriculteurs de la province de Guangxi n'ayant aucun antécédent de vaccination, ainsi que chez un petit nombre de personnes de la province de Guangdong;⁵ les États-Unis ont étudié des prélèvements sériques provenant d'essais vaccinaux menés en 1976, ainsi que d'autres provenant de personnels universitaires, industriels ou gouvernementaux recueillis entre 2005 et 2009, avant le déclenchement de la pandémie;⁶ le Royaume-Uni a étudié des prélèvements provenant de 9 régions d'Angleterre, recueillis en 2008;⁷ l'Allemagne a étudié des prélèvements provenant de donneurs de sang en bonne santé, recueillis entre 2007 et 2008;⁸ et la Finlande des prélèvements sériques recueillis dans le service de diagnostic viral de l'Hôpital universitaire d'Helsinki entre 2004 et 2005.⁹ En outre, 5 de ces études ont également fourni des données sérologiques supplémentaires concernant des spécimens recueillis après l'apparition du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009. Parmi ceux-ci figuraient des prélèvements de sujets hospitalisés ou venus consulter en ambulatoire,^{8,10} d'agents de soins de santé,^{4,11} de sujets ayant participé à des essais vaccinaux⁶ et de militaires.⁴

³ Tang J et al. Cross-reactive antibodies to pandemic (H1N1) 2009 virus, Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16:874–876.

⁴ Chen M et al. 2009 influenza A(H1N1) seroconversion rates and risk factors among distinct adult cohorts in Singapore. *Journal of the American Medical Association*, 2010, 303:1383–1391.

⁵ Chen H et al. Serologic survey of pandemic (H1N1) 2009 virus, Guangxi Province, China. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15:1849–1850.

⁶ Hancock K et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:1945–1952.

⁷ Miller E et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*, 2010, 375:1100–1108.

⁸ Allwinn R et al. Determination of serum antibodies against swine-origin influenza A virus H1N1/09 by immunofluorescence, haemagglutination inhibition, and by neutralization tests: how is the prevalence rate of protecting antibodies in humans? *Medical Microbiology Immunology*, 2010, 199:117–121.

⁹ Ikonen N et al. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Eurosurveillance*, 2010, 15(5):pii=19478 (also available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19478>).

¹⁰ Ross T et al. Seroprevalence following the second wave of pandemic 2009 H1N1 influenza. *Public Library of Science Currents: Influenza*, 2010, Feb 24: RRN1148.

¹¹ Chan Y et al. Seroprevalence of antibodies to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus among hospital staff in a medical center in Taiwan. *Journal of the Chinese Medicine Association*, 2010, 73:62–66.

³ Tang J et al. Cross-reactive antibodies to pandemic (H1N1) 2009 virus, Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16:874–876.

⁴ Chen M et al. 2009 influenza A(H1N1) seroconversion rates and risk factors among distinct adult cohorts in Singapore. *Journal of the American Medical Association*, 2010, 303:1383–1391.

⁵ Chen H et al. Serologic survey of pandemic (H1N1) 2009 virus, Guangxi Province, China. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15:1849–1850.

⁶ Hancock K et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:1945–1952.

⁷ Miller E et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*, 2010, 375:1100–1108.

⁸ Allwinn R et al. Determination of serum antibodies against swine-origin influenza A virus H1N1/09 by immunofluorescence, haemagglutination inhibition, and by neutralization tests: how is the prevalence rate of protecting antibodies in humans? *Medical Microbiology Immunology*, 2010, 199:117–121.

⁹ Ikonen N et al. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Eurosurveillance*, 2010, 15(5):pii=19478 (également disponible à l'adresse: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19478>).

¹⁰ Ross T et al. Seroprevalence following the second wave of pandemic 2009 H1N1 influenza. *Public Library of Science Currents: Influenza*, 2010, Feb 24: RRN1148.

¹¹ Chan Y et al. Seroprevalence of antibodies to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus among hospital staff in a medical center in Taiwan. *Journal of the Chinese Medicine Association*, 2010, 73:62–66.

Table 1 **Results of seroepidemiological studies examining prevalence of antibodies to pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus^a**

Tableau 1 **Résultats des études séroépidémiologiques examinant la prévalence des anticorps dirigés contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009^a**

Study location – Lieu de l'étude	Year samples collected – Année de collecte des échantillons	Time of peak pandemic transmission – Moment du pic de transmission de la pandémie	(cut-off titre) – (Titre seuil)
United Kingdom ⁷ – Royaume-Uni ⁷	Stored sera from annual survey – Sérums conservés provenant de l'enquête annuelle	2008	October 2009 – Octobre 2009
	London and Midlands, samples from chemistry pathology lab – Londres et Midlands, échantillons d'un laboratoire d'anatomopathologie chimique	September 2009 – Septembre 2009	October 2009 – Octobre 2009
China ⁵ – Chine ⁵	Rural residents (7–84 years) – Résidents ruraux (7-84 ans)	2008	November 2009 – Novembre 2009
Taiwan ¹¹ – Taiwan ¹¹	Patients seen for physical check-up (mean age 52 years ± 12.6 years) – Patients vus pour un bilan physique (âge moyen 52 ans ± 12,6 ans)		
	First-line health-care workers at risk (mean age 34 years ± 9.0 years) – Agents de soins de santé de première ligne à risque (âge moyen 34 ans + 9,0 ans)	October–November 2009 – Octobre- novembre 2009	September–October 2009 – Septembre-octobre 2009
	Second-line health-care workers at risk (mean age 38.8 years ± 11.2 years) – Agents de soins de santé de deuxième ligne à risque (âge moyen 38,8 ans + 11,2 ans)		
Singapore ⁴ – Singapour ⁴	Baseline group: community – Groupe de référence: communauté	June 2009 – Juin 2009	July–August 2009 – Juillet-août 2009
	Baseline group: military – Groupe de référence: militaires	June 2009 – Juin 2009	
	Baseline group: hospital staff – Groupe de référence: personnel hospitalier	June–July 2009 – Juin-juillet 2009	
	Baseline group: residents in long-term care facility – Groupe de référence: résidents d'un établissement de soins de longue durée	July 2009 – Juillet 2009	
	Study cohort: community – Cohorte d'étude: communauté	August and October 2009 – Août et octobre 2009	
	Study cohort: military – Cohorte d'étude: militaires	September and October 2009 – Septembre-octobre 2009	
	Study cohort: hospital staff – Cohorte d'étude: personnel hospitalier	September and October 2009 – Septembre-octobre 2009	
Singapore ³ – Singapour ³	Healthy volunteers (45–82 years) – Volontaires sains (45-82 ans)	May–June 2009 – Mai-juin 2009	July–August 2009 – Juillet-août 2009
	Germany ⁸ – Allemagne ⁸	Healthy blood donors – Donneurs de sang en bonne santé	2007 and 2008 – 2007 et 2008
United States ¹⁰ – États-Unis ¹⁰	Healthy adults (18–24 years) – Adultes en bonne santé (18-24 ans)	2008	October– November 2009 – Octobre-novembre 2009
	Hospital patients (1 month–90 years) – Patients hospitalisés (1 mois-90 ans)	November– December 2009 – Novembre- décembre 2009	October– November 2009 – Octobre-novembre 2009
United States ⁶ – États-Unis ⁶	Stored anonymous sera – Sérums anonymes conservés	1971, 2002, 2009	October 2009 – Octobre 2009
Finland ⁹ – Finlande ⁹	University diagnostic lab sera (<1-96 years old) – Sérums du laboratoire universitaire de diagnostic (<1-96 ans)	2004–2005	November 2009 – Novembre 2009

HI, haemagglutination inhibition assay; MN, microneutralization assay. – IH, épreuve d'inhibition de l'hémagglutination; MN, épreuve de microneutralisation.

^a Studies highlighted in grey were conducted prior to the pandemic. – Les études grisées ont été effectuées avant la pandémie.

In the studies evaluated in this report, the serological tests used to measure influenza antibodies in human serum samples included both microneutralization assays and haemagglutination inhibition assays (*Table 1*). The studies that used haemagglutination inhibition assays followed the standard protocol as described by the United States Centers for Disease Control and Prevention.¹² Each study used a different reference strain of the pandemic A (H1N1) 2009 virus for the tests.

Results

The result of the baseline surveys of samples collected before the start of the pandemic provide evidence that the proportion of individuals with pre-existing antibodies that cross-reacted with pandemic A (H1N1) 2009 influenza viruses increases with age (*Table 2*). Although the 2 studies from Singapore found no individuals³ or a low proportion⁴ of individuals with cross-reactive antibodies, 4 other studies (from Finland, Germany, the United Kingdom and the United States) reported a relatively high proportion of individuals aged >60 years with pre-existing cross-reactive antibodies when compared with younger age groups. For the studies that examined antibody titres after the appearance of the pandemic virus, samples taken during the acute phase and during convalescence were available for testing in only 1 study.⁴ Two additional studies compared the proportion of the population that was seropositive for pandemic A (H1N1) 2009 virus before and after circulation to estimate the proportion that became infected during the pandemic. The remaining studies reported seropositivity rates after pandemic A (H1N1) 2009 virus had been circulating but did not have baseline comparisons. The studies consistently found that young children and young adults had the highest rates of seropositivity to the pandemic A (H1N1) 2009 virus after the arrival of pandemic virus in the community, or the greatest increase in seropositivity rates compared with baseline (*Table 2*).

Discussion

The microneutralization test is a sensitive and specific assay for detecting the total functional antibodies that neutralize infectivity of the virus. The assay measures antibodies against a number of different antigenic targets including those on the haemagglutinin surface protein and the neuraminidase surface protein. The microneutralization test provides information on whether a person has antibodies that can neutralize the infectivity of a given virus strain; this is used as an indicator of protection from infection. However the correlation of microneutralization titres to clinical protection has not been established. Performing the assay involves handling live viruses; this may require stringent laboratory biosafety practices and may be impossible for laboratories that lack such facilities.

Dans les études évaluées dans le présent rapport, les tests sérologiques employés pour mesurer les taux d'anticorps antigrippaux dans les prélèvements sériques humains comprenaient des épreuves de microneutralisation et des épreuves d'inhibition de l'hémagglutination (*Tableau 1*). Les études ayant appliqué des épreuves d'inhibition de l'hémagglutination ont suivi le protocole standard des *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis.¹² Chaque étude s'est servi d'une souche de référence différente du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 pour les épreuves.

Résultats

Les résultats des enquêtes de base menées sur des prélèvements recueillis avant le début de la pandémie montrent que la proportion de sujets ayant des anticorps préexistants qui ont montré une réaction croisée avec les virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 augmente avec l'âge (*Tableau 2*). Bien que 2 études de Singapour n'aient trouvé aucun sujet³ ou une faible proportion de sujets⁴ possédant des anticorps ayant montré une réaction croisée, 4 autres études (réalisées en Finlande, en Allemagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis) rapportent une proportion relativement élevée de sujets âgés >60 ans possédant des anticorps préexistants ayant montré une réaction croisée, par comparaison avec des classes d'âge plus jeunes. Concernant les études qui se sont intéressées aux titres d'anticorps après l'apparition du virus pandémique, des prélèvements effectués en phase aiguë et au cours de la convalescence n'ont été disponibles que dans une seule étude.⁴ Deux autres études ont comparé la proportion de la population dont la sérologie était positive pour les virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 avant et après la circulation de ce dernier, afin d'estimer la proportion infectée au cours de la pandémie. Les études restantes ont rapporté des taux de séropositivité après que le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 a circulé, mais ne disposaient pas de comparaisons de départ. Toutes ces études ont régulièrement montré que les jeunes enfants et les jeunes adultes avaient les taux de séropositivité les plus élevés vis-à-vis du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 après l'arrivée du virus pandémique dans la communauté, ou montraient la progression des taux de séropositivité la plus importante par rapport aux taux de départ (*Tableau 2*).

Analyse

L'épreuve de microneutralisation est un dosage sensible et spécifique permettant de détecter l'ensemble des anticorps fonctionnels qui neutralisent le pouvoir infectant du virus. Ces épreuves mesurent les titres d'anticorps en présence d'un certain nombre de cibles antigéniques différentes, notamment de l'hémagglutinine et de la neuraminidase, des protéines de surface du virus. L'épreuve de microneutralisation permet de savoir si une personne possède ou non des anticorps capables de neutraliser le pouvoir infectant d'une souche virale donnée; cela sert d'indicateur de la protection contre l'infection. Cependant, on n'a pas établi de corrélation entre les titres de microneutralisation et la protection clinique. La pratique de ce dosage suppose la manipulation de virus vivants et la nécessité d'appliquer des méthodes strictes de sécurité biologique au laboratoire, impossibles à mettre en œuvre dans les laboratoires qui ne sont pas équipés pour cela.

¹² Kendal AP, Pereira MS, Skehel JJ. *Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance*. Atlanta, GA, United States Centers for Disease Control and Prevention, 1982.

¹² Kendal AP, Pereira MS, Skehel JJ. *Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance*. Atlanta, GA, United States Centers for Disease Control and Prevention, 1982.

Table 2 **Results of seroepidemiological studies examining prevalence of antibodies to pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus by age^{a,b} group**
 Tableau 2 **Résultats des études séroépidémiologiques examinant la prévalence des anticorps dirigés contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 par classe d'âge^{a,b}**

Study location – Lieu de l'étude	Number tested – Nombre de personnes testées	All age groups – Ensemble des classes d'âge	Percentage seropositive for antibodies to pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus – Pourcentage de sujets séropositifs pour les anticorps dirigés contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009																			
			0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	>90	
China ⁵ – Chine ⁵	4043	1.7	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	
		0.3	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
Taiwan ¹¹ – Taïwan ¹¹	244	2.9	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
	120	30.8	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
	175	12.6	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
	838	3.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA	5.0	5.0	1.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	1213	9.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
	558	7.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
Singapore ⁶ – Singapour ⁶	300	7.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
	727	13.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	21.0	10.0	14.0	16.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	1060	29.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	44.0	24.0	15.0	3.0	0.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	537	7.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	6.0	7.0	4.0	4.0	11.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Singapore ³ – Singapour ³	50	0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
	0	0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
Germany ⁸ – Allemagne ⁸	145	13.1	5.0	5.0	0.0	10.0	30.0	30.0	4.0	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	36.7
	225	12.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	50.0	50.0	37.9	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1	23.1
United States ⁵ – États-Unis ⁵	100	6.0	NA – SO	NA – SO	NA – SO	6	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO	NA – SO
	846	21	28.0	45.0	20.0	20.0	14.0	18.0	13.0	22.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
United States ⁵ – États-Unis ⁵	417	3	3	6	2	2	20	18	35.5	54	100	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74	74
	1031	0	0	0	0.8	0.8	0	0	0	1.6	21.2	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6
United Kingdom ⁷ – Royaume-Uni ⁷	1403	14.5	1.8	3.7	17.5	8.9	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3
	1169	17.6	2.8	4.3	12.7	9.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5
	275	NA – SO	23.1	45.7	38.1	15.1	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5
	591	NA – SO	10.0	8.8	12.9	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5

NA, not applicable. – SO, sans objet.
^a Studies highlighted in grey were conducted prior to the pandemic. – Les études grisées ont été effectuées avant la pandémie.
^b Different studies used different age groups, so data in the table are displayed in overlapping groups where appropriate. – Les différentes études ont porté sur des classes d'âge différentes, de sorte que les données figurant dans le tableau sont présentées en groupes qui se chevauchent le cas échéant.

The haemagglutination inhibition assay is used to measure antibodies that can bind to the virus surface protein haemagglutinin, which is responsible for attaching the virus to cells to initiate the infection cycle. In the absence of antibodies that bind the haemagglutinin, the protein will cause clumping, or agglutination, of red blood cells. The test does not specifically measure neutralizing antibodies but is considered a surrogate test for virus neutralization. The correlation between the haemagglutination inhibition titre and clinical protection has been documented for seasonal influenza viruses; a haemagglutination inhibition titre of 32 or 40 is generally accepted to be associated with a 50% reduction in the risk of influenza infection or disease in a population.^{13,14,15,16} However, results of the haemagglutination inhibition assay are highly dependent on the type of red cells used in the assay.

Reports from clinical vaccine trials suggest that haemagglutination inhibition and microneutralization assays provide comparable sensitivity to detect people who have protective immunity against the pandemic A (H1N1) 2009 virus.^{17,18} Results from 3 of the studies reviewed here also demonstrated that both assays correlated well and yielded similar results in serological surveys.^{19,20,21}

The interpretation and direct comparison of the results of the 9 studies is complicated because: they used different cut-off values to represent a positive result; they were implemented during different stages of the pandemic; there is a lack of strain-specific laboratory tests for antibodies against pandemic A (H1N1) 2009 virus that clearly distinguish pandemic infection from previous infection with other H1N1 viruses or previous vaccinations; and the studies used different population groups. Studies attempted to compensate for the lack of preinfection sera from individuals by using prepandemic titres of antibodies in the population. However, even this method was complicated by the need to use serum samples for baseline estimates from study populations that were not representative of the general population, such as people who donated to blood banks.

L'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination sert à mesurer les titres d'anticorps capables de se fixer à l'hémagglutinine, une protéine de surface du virus responsable de la fixation de celui-ci aux cellules pour démarrer le cycle de l'infection. En l'absence de ces anticorps, la protéine va provoquer l'agrégation ou l'agglutination des hématies. Cette épreuve ne mesure pas spécifiquement les anticorps neutralisants mais est considérée comme un test de remplacement de la neutralisation virale. La corrélation entre le titre d'inhibition de l'hémagglutination et la protection clinique a été documentée pour les virus de la grippe saisonnière; un titre d'inhibition de l'hémagglutination de 32 ou 40 est généralement accepté comme étant associé à une diminution de 50% du risque d'infection grippale ou de maladie dans une population.^{13,14,15,16} Toutefois, les résultats de l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination dépendent en grande partie du type d'hématies utilisées dans le dosage.

Les rapports des essais cliniques de vaccins laissent à penser que les épreuves d'inhibition de l'hémagglutination et de la microneutralisation ont une sensibilité comparable pour dépister les sujets ayant une immunité protectrice contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009.^{17,18} Les résultats de 3 des études examinées ici ont également démontré que ces deux épreuves sont bien corrélées et ont donné des résultats comparables dans les enquêtes sérologiques.^{19,20,21}

L'interprétation et la comparaison directe des résultats des 9 études sont difficiles du fait qu'elles ont utilisé des valeurs de seuil différentes pour représenter un résultat positif; qu'elles ont été mises en œuvre à divers stades de la pandémie; qu'on manque d'épreuves de laboratoire spécifiques de souches pour les anticorps dirigés contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 permettant de distinguer clairement l'infection pandémique d'une infection antérieure par d'autres virus H1N1 ou de vaccinations antérieures; et que les études ont été réalisées dans des groupes de population différents. Au cours de ces études, on a essayé de compenser l'absence de sérums avant infection chez les sujets en utilisant les titres d'anticorps présents dans la population avant la pandémie. Toutefois, même cette méthode a été compliquée par la nécessité d'utiliser des prélèvements sériques destinés aux estimations de base provenant de populations d'étude qui n'étaient pas représentatives de la population générale, comme les donneurs de sang.

¹³ Hobson D et al. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *Journal of Hygiene (London)*, 1972, 70:767–777.

¹⁴ De Jong JC et al. Haemagglutination-inhibiting antibodies to influenza virus. *Developmental Biology (Basel)*, 2003, 115:63–73.

¹⁵ Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Research*, 2004, 103: 133–138.

¹⁶ Wood JM et al. Comparison of influenza serology techniques by international collaborative study. *Vaccine*, 1994, 12:167–174.

¹⁷ Clark et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59–adjuvanted vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:2405–2413.

¹⁸ Greenberg ME et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine – preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:2405–2413.

¹⁹ Hancock et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:1945–1952.

²⁰ Miller et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*, 2010, 375:1100–1108.

²¹ McCullers et al. Recipients of vaccine against the 1976 “swine flu” have enhanced neutralization responses to the 2009 novel H1N1 influenza virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:1487–1492.

¹³ Hobson D et al. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *Journal of Hygiene (London)*, 1972, 70:767–777.

¹⁴ De Jong JC et al. Haemagglutination-inhibiting antibodies to influenza virus. *Developmental Biology (Basel)*, 2003, 115:63–73.

¹⁵ Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Research*, 2004, 103: 133–138.

¹⁶ Wood JM et al. Comparison of influenza serology techniques by international collaborative study. *Vaccine*, 1994, 12:167–174.

¹⁷ Clark et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59–adjuvanted vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:2405–2413.

¹⁸ Greenberg ME et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine – preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:2405–2413.

¹⁹ Hancock et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361:1945–1952.

²⁰ Miller et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*, 2010, 375:1100–1108.

²¹ McCullers et al. Recipients of vaccine against the 1976 “swine flu” have enhanced neutralization responses to the 2009 novel H1N1 influenza virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:1487–1492.

Given these inherent limitations in the data, however, some consistent observations have been noted. The results of the baseline seroepidemiological surveys provided reasonably consistent evidence that cross-protective immunity from previously circulating H1N1 strains increases with age, with the highest levels occurring in individuals aged >60 years. This finding may explain the low observed rates of illness in this group. In addition, the results from studies carried out after the appearance of pandemic A (H1N1) 2009 virus support the observation that infection rates were highest among school-aged children and young adults. Additional findings from individual studies include evidence that the virus had different rates of infectivity geographically during the same time periods, at least during the early period of out-of-season transmission. The seropositivity rate of antibodies against the pandemic A (H1N1) 2009 virus in first-line hospital staff in China, Province of Taiwan, was higher than that in second-line workers who had less exposure to patients and than in the general population of patients. This was thought to reflect a higher infection risk resulting from patient contact, and highlights the need for health-care workers to be vaccinated.¹¹

Based on the results of these studies it is still not possible to accurately estimate the true global attack rate of the pandemic. Data from more studies, preferably those that used standardized methods, are needed because it is unclear whether the wide variation in the level of seropositivity among studies was caused by differences in methods or regional differences in the attack rate. Seroepidemiological studies are ongoing in approximately 24 countries. Results from these studies, in addition to the studies presented in this review, will provide a better composite picture of the attack rates of pandemic A (H1N1) 2009 virus. In addition to the limitations described above, the timing of sample collection in relation to the circulation of the virus and initiation of vaccination against pandemic influenza in the areas studied needs to be carefully considered when interpreting future studies. WHO is fostering efforts to standardize methods so that the comparability of data will be improved in the future. ■

Mais, une fois prises en compte ces insuffisances inhérentes aux données, certaines observations uniformes ont été notées. Les résultats des enquêtes séroépidémiologiques de base ont fourni des éléments raisonnablement uniformes indiquant que l'immunité protectrice croisée provenant des souches H1N1 ayant circulé précédemment augmente avec l'âge, les titres les plus élevés étant rencontrés chez les sujets âgés >60 ans. Ce résultat pourrait expliquer le faible taux de maladie observé dans ce groupe. En outre, les résultats d'études effectuées après l'apparition du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 appuient l'observation selon laquelle les taux d'infection ont été les plus élevés chez les enfants d'âge scolaire et les jeunes adultes. Les résultats complémentaires d'études particulières ont montré que le virus avait présenté des taux d'infectivité différents selon la région géographique au cours de la même période, du moins au début de la période de transmission «hors saison». Le taux de séropositivité des anticorps dirigés contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 chez le personnel hospitalier de première ligne en Chine, Province de Taïwan, était plus élevé que chez les agents de seconde ligne moins exposés aux patients et que ceux de la population générale des patients. On a pensé que cela traduisait un risque d'infection plus élevé résultant du contact avec les patients, soulignant la nécessité pour les agents de santé d'être vaccinés.¹¹

D'après les résultats de ces études, il n'est toujours pas possible d'estimer avec précision le taux d'atteinte réel de la pandémie dans le monde. Les données d'autres études, celles ayant de préférence utilisé des méthodes normalisées, sont nécessaires parce qu'on ignore si la grande variation observée dans le degré de séropositivité d'une étude à l'autre a été causée par des différences de méthode ou par des différences régionales du taux d'atteinte. Des études séroépidémiologiques sont en cours dans 24 pays environ. Leurs résultats, en plus de ceux des études présentées ici, donneront une meilleure image composite des taux d'atteinte du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009. En plus des insuffisances décrites ci-dessus, le moment auquel les échantillons ont été prélevés par rapport à la circulation du virus et au début de la vaccination contre la grippe pandémique dans les zones étudiées doit être soigneusement pris en compte lorsqu'on interprétera les études futures. L'OMS favorise les efforts visant à normaliser les méthodes de façon à améliorer la comparabilité des données à l'avenir. ■

Morocco certified malaria-free

Morocco, with a population of >31.6 million people in 2008, used to be endemic for both *Plasmodium vivax* and *P. falciparum*. *Anopheles labranchiae* was the principal vector species.

The history of malaria control in Morocco dates back to the early 1920s. The recorded annual incidence of malaria peaked in 1939 at >350 000 cases and remained high throughout the 1940s, with 303 000 reported cases and 548 recorded malaria deaths in 1947. Since then, the burden of the disease has declined steadily thanks to a combination of control interventions, improved health service coverage and economic development. Malaria has been a notifiable disease in Morocco since 1967. *Falciparum* malaria was the first to disappear from the country: the last autochthonous case of *P. fal-*

Le Maroc certifié exempt de paludisme

Le paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax*, transmis principalement par l'espèce vectrice *Anopheles labranchiae*, était endémique au Maroc, un pays comptant >31,6 millions d'habitants en 2008.

L'histoire de la lutte contre le paludisme au Maroc remonte au début des années 1920. En 1939, on a enregistré un pic de l'incidence annuelle, avec >350 000 cas. Les chiffres sont restés élevés tout au long des années 1940, avec 303 000 cas signalés et 548 décès par paludisme enregistrés en 1947. Depuis lors, la charge de morbidité a baissé régulièrement grâce aux interventions de lutte, à l'amélioration de la couverture des services sanitaires et au développement économique. Au Maroc, le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1967. Le paludisme à *P. falciparum* a été le premier à disparaître du pays, avec un dernier cas autochtone enregistré en

ciparum was recorded in 1974. However, local transmission of *P. vivax* continued.

In 1999, the Ministry of Health of Morocco decided, with the support of WHO, to orient its programme towards elimination. Over the ensuing years, targeted efforts to control malaria and intensified surveillance resulted in the interruption of local transmission of vivax malaria as well. Only 3 autochthonous malaria cases were recorded in 2000 and zero autochthonous cases in 2001. In 2002, an outbreak of 19 autochthonous cases occurred in a previous transmission focus in Chefchaouen province. The programme subsequently intensified its surveillance activities in that area. The last case of autochthonous *P. vivax* was recorded in 2004.

In 2008, after 4 years without local transmission, procedures towards certification of the achievement of malaria elimination were launched. After following WHO standard operating procedures that include intensive external evaluation, certification was granted in May 2010.

Morocco is the second country (after the United Arab Emirates) to be added to *The official register of areas where malaria elimination has been achieved* since WHO certification procedures, which had been abandoned in the 1980s, were re-initiated in 2004.¹ ■

1974. En revanche, la transmission locale du paludisme à *P. vivax* a continué.

En 1999 et avec l'appui de l'OMS, le Ministère de la santé du Maroc a décidé d'axer ses programmes sur l'élimination. Les années suivantes, la transmission locale du paludisme à *P. vivax* a pu être également interrompue, grâce aux efforts bien ciblés de la lutte antipaludique et à l'intensification de la surveillance. Seuls 3 cas autochtones de paludisme ont été notifiés en 2000 et il n'y en a eu aucun en 2001. En 2002, une flambée de 19 cas autochtones s'est déclarée dans la province de Chefchaouen, un ancien foyer de transmission, ce qui a conduit le programme à intensifier ses activités de surveillance dans cette zone. Le dernier cas autochtone de paludisme à *P. vivax* a été enregistré en 2004.

En 2008, après 4 ans sans transmission locale, les procédures pour obtenir la certification de l'élimination du paludisme ont démarré. Suite à l'application des modes opératoires normalisés de l'OMS, comprenant notamment une évaluation externe intensive, la certification a été accordée en mai 2010.

Après les Émirats arabes unis, le Maroc est le second pays à être ajouté au *Registre des zones où l'élimination du paludisme a été réalisée* depuis que les procédures certification de l'OMS, qui avaient été abandonnées dans les années 1980, ont été remises en vigueur en 2004.¹ ■

Table 1 **Countries entered into the WHO Official register of areas where malaria elimination has been achieved²**
Tableau 1 **Pays inscrits au Registre des zones où l'élimination du paludisme a été réalisée²**

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

¹ See No. 82, 2007, pp. 30–32.

² Up to 1987, the register was known as the *WHO Official register of areas where malaria eradication has been achieved*.

¹ Voir N° 82, 2007, pp. 30-32.

² Jusqu'en 1987, le registre était connu sous le nom de *Registre officiel de l'OMS des zones où l'éradication du paludisme a été réalisée*.