

## VACCINATION ANTI-AMARILE VALIDE A VIE ?

**Vacciner ou non un voyageur ? Problématique de la décision : revue critique & enquête auprès des praticiens**

*Dr Patrick BESNARD  
Dr Adrien DEREIX*

DIU Vaccinologie et Prévention des maladies infectieuses 2021-2022

1

### Vaccin amaril, la révolution

Amendement ANNEXE VII -OMS du 11 juillet 2016 :

- **Suppression** rappels décennaux
- Prolongation **à vie** de la validité administrative du certificat international de vaccination fièvre jaune



BEH

Chez le voyageur, une 2<sup>e</sup> dose est recommandée avant un nouveau départ en zone d'endémie amarile dans les conditions suivantes :

- à partir de l'âge de 6 ans pour les personnes ayant été vaccinées avant l'âge de 2 ans ;
- si la vaccination initiale date de plus de 10 ans, pour :
  - les femmes ayant été vaccinées en cours de grossesse,
  - les personnes vivant avec le VIH et les personnes immunodéprimées si elles satisfont les conditions précisées dans le rapport du HCSP de 2014 (tableau 4) [16],
  - les personnes qui se rendent dans un pays où une circulation active du virus est signalée.

2

**Valide à vie ?****Débat depuis 2013 !**  
Pour ou contre la dose unique ?

Enquête SMV 2021 - 56 réponses

- Revaccination : 57,1% de rappel
- Adaptée à la destination et au risque :
  - 30,4% de rappel en zone à faible risque
  - 75% et 69,6% de rappel en zones endémiques à risque (Côte d'Ivoire, Brésil)

Nous avons voulu explorer le contexte et les mécanismes du débat d'expert initié en 2013, en retrouvant ses déterminants dans la littérature de l'époque, et consulter les praticiens pour faire le point aujourd'hui.



- **Revue critique de la littérature**
- **Enquête auprès des praticiens des CVI français**

3

**La Fièvre jaune**

- Originaire d'**Afrique**. Passage en Amérique du Sud dès 1494.
  - Patient virémique hors de cause à cette date.
  - Passage **transovarien** du virus chez l'*Aedes* & résistance des œufs à la **dessiccation**
    - ⇒ Potentiel réservoir / agent de diffusion de l'endémie ?
- Estimation :
  - 2013 : 200 000 cas, 90% concentré sur l'Afrique
  - 2018 : **109 000 cas, 51 000 décès**
- Epidémies imprévisibles rapportées ≈ **2 mois** après le début
- Clinique :
  - 55% asymptomatique
  - 33% symptômes légers
  - **12% forme sévère** : 47% décès
- Un voyageur non vacciné transitant en zone épidémique africaine :
  - **1/267** = contracter la maladie
  - 1/1333 = décès
  - Amérique du Sud : risque /10

Giancchetti, E., Cianchi, V., Torelli, A. & Montomoli, E. (2022). Yellow Fever: Origin, Epidemiology, Preventive Strategies and Future Prospects. *Vaccines*, 10(3),372.

Gaythorpe et al. Global burden of YF. *Elife* 2021

OMS 2013, Guide ORSTOM 1977

Johansson, MA., Vasconcelos, PFC. & Staples, JE. (2014). The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 108(8):482-87

Monath, PT. & Cetron, MS. (2002). Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis.* 15,34(10):1369-78



4

### Endémie amarile = cause d'inquiétude

- Extension de l'aire de **vecteurs** compétents :
  - *Aedes albopictus* en zone tempérée
  - *Aedes aegypti* sous les tropiques
- **Croissance démographique** mondiale et Afrique particulièrement
- Transports aériens : **voyages internationaux** de patients virémiques (*Chine & Angola 2016*)
- Augmentation de la fréquence des **épidémies** en Afrique et Amérique du Sud
- **Lenteur** de production et **stocks limités** de vaccin



**Menace d'extension des zones endémiques**

5



Figure 1. Recent wide autochthonous outbreaks (indicated by blue arrows) and imported YF cases (indicated by red arrows).

*Yellow Fever: Origin, Epidemiology, Preventive Strategies and Future Prospects*  
 Giancchetti, E., Cianchi, V., Torelli, A. & Montomoli, E.  
*Vaccines* 2022, 10, 372. <https://doi.org/10.3390/vaccines10030372>

6

### Vaccin amaril = cause d'inquiétude aussi !

- 1927 : 2 vaccins vivants atténués très efficaces sur les épidémies
- **Protection immunitaire de longue durée**
- Souche Asibi au Ghana devient le 17D Rockefeller
- IP Dakar, Virus Neurotrope Français (VNF) abandonné en 1982
  
- Pourquoi valide 10 ans ?
  - Empirisme : peu d'études sur les mécanismes de l'immunité et sa durée
  - Durée de validité **fixée à 9 ans**, puis calquée en 1964 sur validité vaccin antivariolique à **10 ans**
  
- Vaccin dit « **efficace et sûr** » mais :
  - Contre-indications classiques des vaccins vivants
  - YEL-AND - complications neurologiques
  - YEL-AVD - complications multiviscérales (2001!)



**Balance bénéfique/risque variable selon approche de santé publique ou individuelle**

7

### Vaccin « efficace et sûr » mais...

- **Divergences statistiques :**
  - Pays non endémiques 10 fois plus de cas signalés que pays endémiques
  - Estimation du CDC entre 0,7 à 4 cas / million de doses
  
- « Autant d'effets indésirables que le vaccin Polio oral et le Rotashield, avec un taux de mortalité supérieur » [Amanna et Slifka](#)
- « Le vaccin amaril 17D est un des vaccins en usage les moins sûrs » [Monath](#)



**Evènements rares très majoritairement lors d'une primo-vaccination  
Anecdotique lors d'un rappel**

- 72 atteintes viscérales sur 437 millions de doses – 1 rappel
- 208 atteintes neurologiques sur 462 millions de doses – 3 rappels

#### Exemple de l'expérience péruvienne de 2007

En l'absence de menace épidémique, une campagne de vaccination anti-amarile a concerné plus de 42 000 personnes après un tremblement de terre. 5 cas de YEL-AVD causant 4 décès :

- 1) homme de 79 ans
- 2) homme de 49 ans, atcd d'appendicectomie
- 3) femme de 49 ans lupus érythémateux et une polyarthrite rhumatoïde
- 4) jeunes femmes de 23 et 24 ans sans antécédents particuliers.



**Vaccin conforme / hors de cause**

8

**Lectures d'experts :**

- Comités d'experts SAGE (OMS)
- ACIP (US CDC)

**Longue durée de la protection immunitaire & Pénurie de vaccin**

- En 2013, un article de synthèse va particulièrement **fonder** les réflexions des experts :

*Gotuzzo, E., Yactayo, S. & Córdova, E. (2013). Review Article: Efficacy and Duration of Immunity after Yellow Fever Vaccination: Systematic Review on the Need for a Booster Every 10 Years. Am. J. Trop. Med. Hyg., 89(3) pp. 434-444. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0264>*



9

**Conclusion lapidaire :**

**« Sur la base des données disponibles, une seule dose de vaccin amaril est hautement immunogène et confère une protection immunitaire constante contre la fièvre jaune la vie durant. »**

- Rosenzweig (1963) : 100% d'anticorps neutralisants 16 à 19 ans après vaccination
  - 24 vétérans de la seconde guerre mondiale
  - Vaccinés à l'état de jeune adulte
  - Effet « healthy worker »
- Rappel vaccinal : « pour ceux qui ont un titre d'anticorps protecteur avant rappel, le taux d'anticorps après rappel ne s'élève que transitoirement et n'apporte donc pas de bénéfice. »
- Mais « par contraste, quand une sérologie pré-rappel est basse ou négative, l'efficacité d'une revaccination est bien documentée », et ce quelle que soit la raison de la séronégativité « soit qu'il n'y ait pas eu de séroconversion, soit que les niveaux d'anticorps neutralisants aient descendu sous les seuils détectables avec le temps ».



Cohérence ?

10

« Au total, une population donnée est considérée protégée si le pourcentage de personnes immunisée atteint **60 à 80%**. Ce niveau a été prouvé comme étant suffisant pour **prévenir le risque épidémique**. Même s'il y a quelques preuves de la décroissance des anticorps neutralisants avec le temps, le pourcentage de population porteuse de titre protecteur à la fin du suivi a été constamment **> 60% dans toutes les études**. De plus les études montrent que les taux de séroconversion sont hauts (régulièrement >90%) et ils demeurent > 75% plusieurs années après la primovaccination. Cette notion permet d'établir **qu'une seule dose de vaccin amaril confère une immunité protectrice la vie durant** ».

« Les populations des régions endémiques sont bien protégées grâce à **l'immunité collective** »...« Etant donné la disponibilité limitée du vaccin amaril, la vaccination dans les zones à risque devrait être orientée vers une bonne **primovaccination**, plutôt que fournir des doses de rappel »

« Si une seule dose de vaccin amaril prévient les épidémies, **les voyageurs devraient également être en sécurité** ».

**Avec une couverture vaccinale suffisante, l'immunité collective empêche la survenue d'épidémies, et le voyageur individuel (même non vacciné, donc), est alors en sécurité bien que circulant en zone d'endémie.**



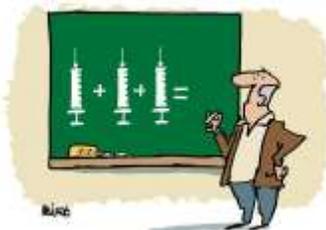
Pure approche de « santé publique », transposable au voyageur individuel ?

11

### Rôle potentiel de l'immunité cellulaire en l'absence d'anticorps neutralisants

[Amanna, J.J. & Slifka, M.K. \(2016\). Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination. Expert Rev Vaccines, 15\(12\):1519-33](#)

- Rôle respectif des Ac neutralisants et de la mémoire cellulaire : **protection malgré baisse de l'immunité humorale ?**
- Démonstration "élégante" sur le sujet avec virus YFV-17D + 2 virus chimériques (enveloppes et épitopes de flavivirus Dengue et Encéphalite japonaise) :
  - Sujets naïfs pour YFV recevaient l'injection de l'un des trois virus. Virémie observée chez 100% pour YFV-17D et respectivement 83% et 57% pour chacun des deux autres => tous pouvaient induire une infection chez des sujets naïfs.
  - Au contraire, chez des sujets immunisés YFV-17D, l'injection de YFV-17D ne provoquait aucune virémie, tandis que les deux autres se répliquaient : virémie chez respectivement 92% et 79% des sujets.
  - En l'absence d'anticorps spécifiques neutralisants, **la mémoire cellulaire T** spécifique du 17D préexistante n'entravait pas la virémie et donc était **incapable de contrôler l'infection**.
  - A l'inverse, le transfert passif de sérum immun pour le 17D protégeait des souris, des hamsters et des singes Rhésus contre l'infection létale par la FJ, indiquant que **les anticorps neutralisants étaient nécessaires et suffisants pour protéger de la fièvre jaune**.



12

Câmara et al. (2013). Demographic profile of sylvatic yellow fever (SYF) in Brazil from 1973 to 2008. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 107(5):324-7. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trt014>

- 2013 : étude rétrospective sur 831 cas de fièvre jaune survenus au Brésil entre 1973 et 2008.
  - 459 vaccinés soit 55 % dont 3% < 10 ans et 52% > 10 ans
  - 420 décès
  - Données manquantes : 314 cas / 58 ignorant leur statut
- Echecs vaccinaux : plus nombreux chez les vaccinées > 10 ans

**Faible taux d'échec de la primovaccination  
Décroissance de l'immunité dans le temps**

- Ministère de la santé brésilien rapporte **7 échecs vaccinaux** (5 <10ans, et 2 >10ans) : discordance !
  - Validité des données?
  - Qualité de surveillance au ministère?
- **Aucun démenti** édité sur la validité des données de l'article

*Staples, JE. et al. (2020). Review of data and knowledge gaps regarding yellow fever vaccine-induced immunity and duration of protection. Npj Vaccines, 5:54.*



13

**Moins de séroconversion chez les enfants vaccinés  
et une immunité moins durable**



- *Gotuzzo et al – 2013 :*

« Les enfants montrent une réponse immunitaire au vaccin amaril **plus faible** que les adultes » ... « une étude pédiatrique a trouvé que la différence des taux de séroconversion (comparée aux adultes) était plus prononcée dans les groupes les plus jeunes (9-18 mois et 18-36 mois) qui sont exactement les âges où le calendrier vaccinal recommande la vaccination anti-amarile ».

- *Mokaya et al – 2021 :*

« Comparés aux adultes, les enfants **séroconvertissent moins** et présentent un **déclin plus rapide de leurs anticorps neutralisants**, suggérant la nécessité de rappel de vaccin amaril pour ce groupe d'âge ».

14

Domingo, C., FJ., Ansah, PO., Kelly, C., Bhat, N., Sow SO. & Mejia, JE. (2019). Long-term immunity against yellow fever in children vaccinated during infancy: a longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis.* 19(12)p1363-70

« Evaluer la persistance à long terme des anticorps neutralisants après une vaccination systématique dans l'enfance »

- Etude cohorte longitudinale - 5 juin 2009 au 26 décembre 2012
- 587 enfants au Mali & 436 enfants au Ghana
- 28 jours après vaccination : 96,7% séropositifs au Mali et 72,7% au Ghana
  - Mali : 50,4% (296) séropositifs 4,5 ans après vaccination
  - Ghana : 27,8% (121) séropositifs 2,3 ans après vaccination



« La **décroissance rapide de l'immunité** après la vaccination des nourrissons de 9 mois plaide pour une révision de la recommandation d'une dose unique »



« La **courte durée de l'immunité** chez de nombreux vaccinés suggère que la vaccination de rappel reste nécessaire »



15

### Vaccin amaril et vaccins vivants

- **Malnutrition** fréquente
- Vaccinations **associées** au calendrier vaccinal (ROR)



**Baisse rapide des anticorps neutralisants ?**

- *Staples et al :*

« Les grandes épidémies actuelles de rougeole dans le monde entier, zones d'endémie amarile incluses, où les vaccinations sont souvent réalisées à la même visite, aggravent la faible couverture vaccinale des enfants ».



**Améliorer la couverture vaccinale primaire avant de se soucier de la nécessité d'un rappel**



16

### Echecs vaccinaux & Exportation patients virémiques 2016

*Li, C. et al (2020). Evaluating the importation of yellow fever cases into China in 2016 and strategies used to prevent and control the spread of the disease. Western Pac Surveill Response J., 11(2):5-10.*

11 citoyens chinois de retour d'Angola hospitalisés à leur arrivée en Chine après découverte d'une fièvre jaune

- 1 décès : non vacciné
- 6 rapportent avoir été vaccinés :
  - 4 vaccinés moins il y a moins de 14 jours
  - 1 vacciné 5 ans avant en Chine
  - 1 vacciné 10 mois avant en Namibie



**2 échecs vaccinaux (2 centres de vaccination différents) sur 11 patients**



17

### Ce qu'ils en pensent

« Au final 1 sur 5 des vaccinés résidents en pays non-endémiques étaient susceptibles de **perdre leur immunité** dans les dix ans ou plus »

*Amanna, IJ. & Slifka, MK. (2016). Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination. Expert Rev Vaccines, 15(12):1519-33*

« Les recommandations actuelles de ne plus administrer de rappel doivent être **soigneusement réévaluées** »



« **should be carefully re-evaluated** »



*Plotkin, SA. (2018). Ten yearly yellow fever booster may still be Justified. J Travel Med, 25.*

18

## Enquête

- Questionnaire réalisé sur Google Forms : <https://forms.gle/boehzyWaj6xZFT3e6>.
- Envoyé par mail aux CVI français : [membre-smv@medecine-voyages.fr](mailto:membre-smv@medecine-voyages.fr)
- Ouvert du 21/03/2022 au 02/04/2022
- Réponses individuelles et anonymes : infirmiers & médecins

### 7 cas cliniques :

- Voyageurs déjà vaccinés au moins une fois
- Aucune comorbidité
- « Proposez-vous la vaccination, oui ou non ? »

### Objectifs :

- Évaluer et comprendre les pratiques actuelles en CVI
- Soumettre des recommandations claires
- Harmoniser les pratiques

## Vaccin Fièvre Jaune : protection à vie ?

Bonjour,

Je suis le Dr Adrien Dineix, médecin généraliste et directeur médical du CVI Air France par AVIS / Centre Médical International à Paris.

Passionné par la prévention et la médecine des voyages, je prépare cette année le OUV de Vaccinologie et Prévention des maladies infectieuses pour lequel un mémoire vous est demandé. Ce mémoire sera rédigé en tandem avec l'un de mes collègues du OUV, le Dr Patrick Bessani.

Notre sujet porte sur la vaccination fièvre jaune et la prolongation à vie de la validité du certificat fièvre jaune par l'OMS depuis 2018. Comme vous le savez bien, cette recommandation pose question d'où notre souhait de faire une revue de la littérature sur le sujet (dose unique versus doses supplémentaires) et connaître les pratiques actuelles dans les différents CVI. Nous pourrions ainsi en tirer un arbre décisionnel dans l'optique d'harmoniser les pratiques.

Nous lançons donc une enquête pour connaître votre positionnement. Celle-ci se présente sous la forme de brefs cas cliniques. Elle ne prend que quelques minutes à compléter et reste totalement anonyme.

Vous avez déjà été consulté sur cette thématique en 2021 par la SMV. Cette nouvelle enquête permettra de rétester votre avis, à distance de la session fièvre jaune de Nice de novembre 2021 que nombre d'entre vous ont eu la chance de suivre.

Notre questionnaire s'adresse à l'ensemble des personnes susceptibles de vacciner en CVI (i.e. plusieurs praticiens du même centre peuvent – et nous les en encourageons fortement – y répondre).

N'hésitez pas à le transférer à un maximum de praticiens vaccinologues, nous vous en serions extrêmement reconnaissants.

Merci pour votre précieuse participation !

Date limite de réponse : 01/04/2022 ; pas de blague, on compte sur vous pour être efficace !

3

Adrien

19

## Résultats

- 94 réponses :
  - 62 médecins & 32 infirmiers
  - 53 CVI
  - 39 villes
- Position de l'OMS :
  - Bien connue = 97,9 % des vaccinologues
  - Peu respectée



Rappel systématique à 10 ans pour un départ en zone d'endémie amarile : 72,1% des vaccinologues tous cas confondus !

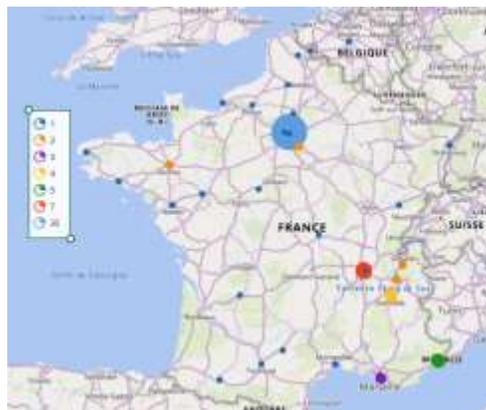


Sérologie demandée en cas de non vaccination ?

### Problèmes :

- D'interprétation
- De coût
- De disponibilité
- De délai
- Organisationnel

20



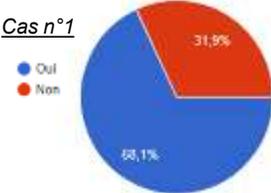
**Décision de rappel**

En fonction de la destination

**A risque élevé :**

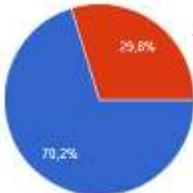
Brésil : rappel 68,1% - 64 vaccinateurs

**Cas n°1**



**Cas n°2**

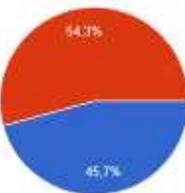
Cameroon : rappel 70,2% - 66 vaccinateurs



**A risque faible :**

Tanzanie : rappel 45,7% - 43 vaccinateurs

**Cas n°7**



**Impossibilité de suivre et d'anticiper les épidémies :**

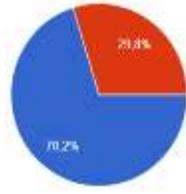
- Signalisation incomplète, lente, nécessitant des moyens non négligeables
- Rapidité de circulation des épidémies
- Consultation bien en amont du voyage
- Respect de l'itinéraire et des destinations

21

**Rappel et âge > 60 ans**

Côte d'Ivoire & 70 ans : rappel 70,2 % - 66 vaccinateurs

**Cas n°3**



- Pas de contre-indication - 50 vaccinateurs
- Âge en défaveur - 13 vaccinateurs



Évaluer le bénéfice attendu de la vaccination, en prenant en compte le :

- Profil santé de la personne
- Risque qu'elle aura d'être exposée au virus

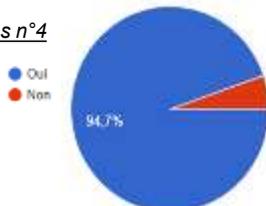


**Effets indésirables graves = primo-vaccination !**

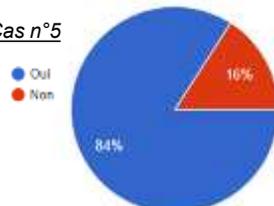
22

**Rappel et PV en condition particulière**

PV 18 mois & Amérique du Sud :  
rappel 94,7 % - 85 vaccinateurs

Cas n°4

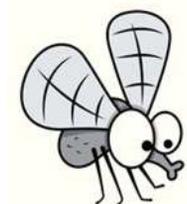
PV grossesse & Sénégal :  
rappel 84 % - 79 vaccinateurs

Cas n°5

En accord avec les préconisations prévues au calendrier vaccinal

Deuxième dose recommandée en cas de vaccination :

- Avant l'âge de 2 ans
- En cours de grossesse



23

**> 2 doses ?**

2 doses & Mali :  
absence de rappel 94,7 % - 89 vaccinateurs

Protection à vie - 78 vaccinateurs

Cas n°6

- Renforcer l'immunité
- Lutter contre les échecs vaccinaux



Pas plus de deux doses excepté aux personnes immunodéprimées



24

### Tampon « Validité à vie »

- Utilisé par 64,9%
- n°1 = « Valable à vie » (79,7%) / n°2 = « Vie entière du sujet vacciné » (7,8%)
- Systématique après seconde dose chez 86,1%



2 doses maximum excepté aux personnes immunodéprimées



- Aucune obligation : l'OMS « **encourage** » pour les nouveaux certificats
- Anciens certificats : aucune correction à apporter - risque de nullité



- Utilité ?
  - **Justifiée en 2016** : favoriser l'application
- Risque ?
  - **Individuel** : sentiment, parfois erroné, de protection
  - **Collectif** : dissémination de la maladie

25

### Que préconiser ?

- **1 rappel** à 10 ans de la primo-vaccination
- Pas de sérologie préalable
- Doses supplémentaires **au cas par cas** : fonction des événements de vie intercurrents
- **Limiter** l'utilisation de la mention « Validité à vie »



- Fréquence en hausse des épidémies
- Menace mondiale de dissémination (vecteurs présents et compétents)
- Difficultés de production du vaccin



**Développement espéré d'un nouveau vaccin : nouvelles technologies vaccinales ?**

26