

Fièvre Jaune, actualités

Annecy, 11-13 Septembre 2017

**Pr Eric Caumes
Université P&M Curie
GH Pitié Salpêtrière**

La Fièvre jaune dans l'histoire

- Afrique et Amérique; Colonisation et commerce triangulaire, épidémies portuaires (New York 1668, Philadelphie 1793)
- P.Lefort (1820), théorie de la non-contagion
- L-Daniel Beaupérthuy (1845), moustique
- Carlos Finlay (1865, Cuba) – Walter Reed (1901, USA) - Canal de Panama (1914)
- 1954: reconnaissance du rôle de C.Finlay
- Virus isolé 1927; souche vaccinale 1951
- Epidémies les plus récentes: Darfour (2012), Brésil (2016), Angola (2016)

La Fièvre jaune dans l'histoire de France

- Guyane, 1763. Rescapés de l'épidémie fuient îles du Diable, devenues îles du Salut.
- Désastre dans le corps expéditionnaire français envoyé en 1802 à Saint-Domingue vs Toussaint Louverture. G^l Leclerc (beau-frère de Bonaparte) décède (Nov 1802). Rochambeau, capitule (Nov 1803) - Saint-Domingue prend le nom d'Haïti
- Napoléon abandonne à vil prix la Louisiane au président américain Jefferson, (1803, moitié des décès enregistrés à la Nouvelle-Orléans)

La fièvre Jaune

- Infection virale (flavivirus)
- Transmise par pique de moustique (*Aedes aegypti*) en zone tropicale en Afrique (et en Amérique du sud-autre vecteur)
- Formes asymptomatiques fréquentes
- Formes symptomatiques: 2 phases avec fièvre, puis ictère, hémorragies (FHV), insuffisance rénale.... et décès: 20-30%
- Traitement antiviral = 0; Tt symptomatique
- Une vaccination TRES efficace

Fièvre jaune: en pays d'endémie

- **Estimations (OMS 2012):**
 - 200 000 cas par an
 - **30 000 décès par an**
 - Afrique : 90%; Amérique du Sud : 10%
 - Population à risque : 900 M de personnes
- **Déclarations (OMS 2011-2013):**
 - 2011: 388 cas; 2012: 987; 2013: 230;
 - Pas d'épidémie en Afrique de l'Ouest depuis 2011
 - Mais épidémies en Afrique centrale

YF cases in Asia: primed for an epidemic

Chez le voyageur: évènement rarissime

- 1970 – 2011: 9 cas rapportés chez des voyageurs non vaccinés; 8 décès;
- Voyageurs : EU, Europe de l'Ouest;
- Destinations : Afrique de l'Ouest (5), Amérique du Sud (4).
- 1 cas rapporté chez une personne vaccinée, au retour d'Afrique de l'Ouest (*Nolla-Salas, Lancet 89*)

**La quarantaine a été remplacée
par la vaccination**

Le vaccin contre la fièvre jaune

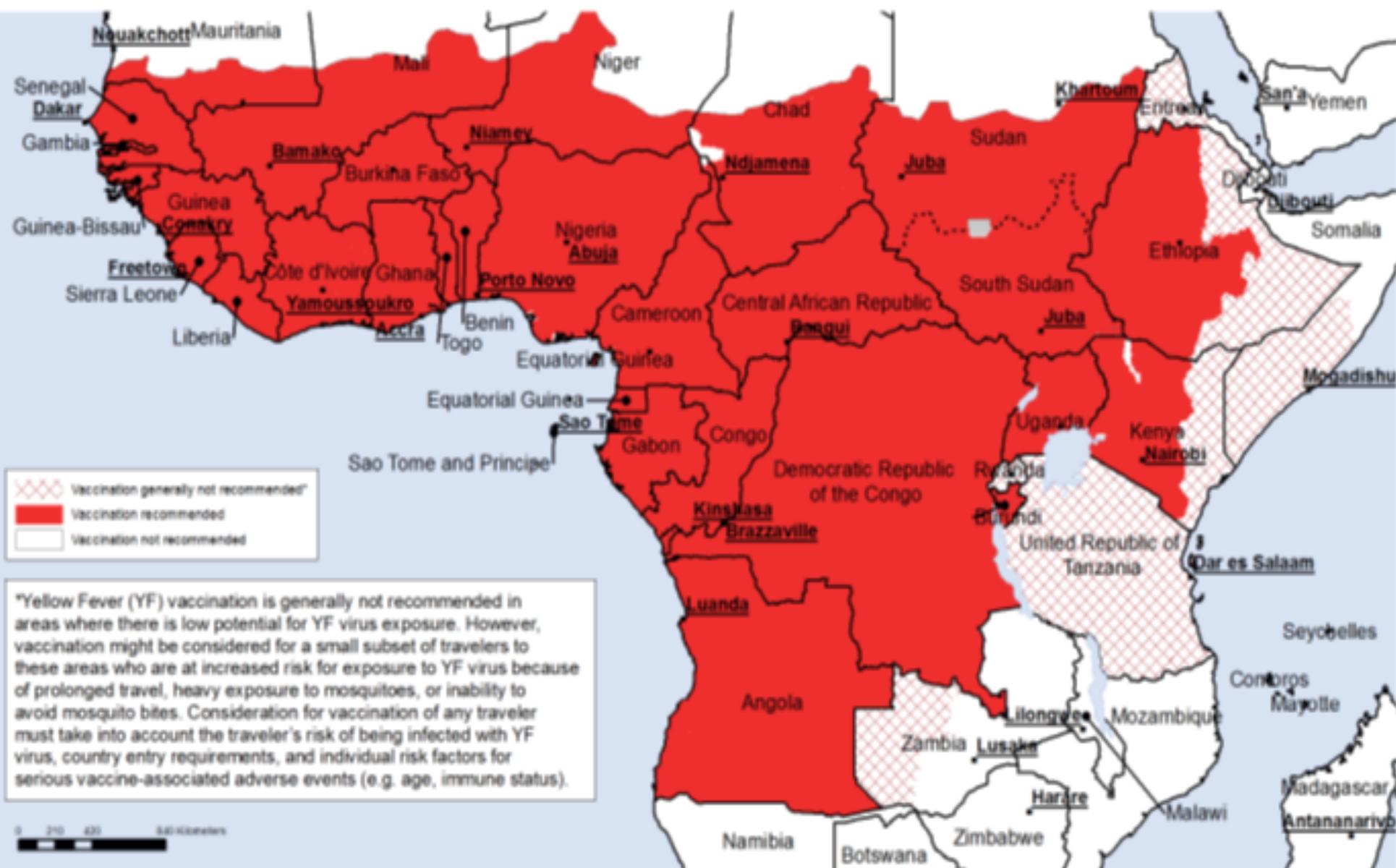
- Vaccin à virus vivant atténué
- disponible en Europe sous le nom de Stamaril®.
- administré dans un **Centre de vaccinations internationales** (CVI), agréé par les autorités de santé (cf. Décret n° 2013-30 du 9 janvier 2013 relatif à la mise en œuvre du RSI (2005)).
- Le **Certificat International de Vaccination** ('carnet jaune') atteste que vous avez reçu un vaccin satisfaisant aux exigences de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
- certificat **valable, administrativement, pour toute la vie***, 10 jours après la date de la vaccination, selon le RSI modifié en date du 11 juillet 2016. Il doit être présenté au personnel chargé du contrôle sanitaire lors du passage de certaines frontières.

* Sauf exceptions

Vaccination contre la fièvre jaune

- **Obligatoire pour** l'entrée dans certains pays (cf. Règlement Sanitaire International (RSI)).
obligatoire pour les résidents du département de la Guyane.
- **Indispensable pour** un séjour dans une zone endémique (régions intertropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud, même en l'absence d'obligation administrative.
- Compte tenu de l'actualité au Brésil, la carte de l'Amérique du Sud (données de 2013) est complétée par une carte spécifique actualisée pour le Brésil.

Yellow Fever Vaccination Recommendations in Africa, 2015



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: International Travel and Health
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved.

Yellow Fever Vaccination Recommendations in the Americas, 2013



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Sources: World Health Organization
Yellow Fever Working Group

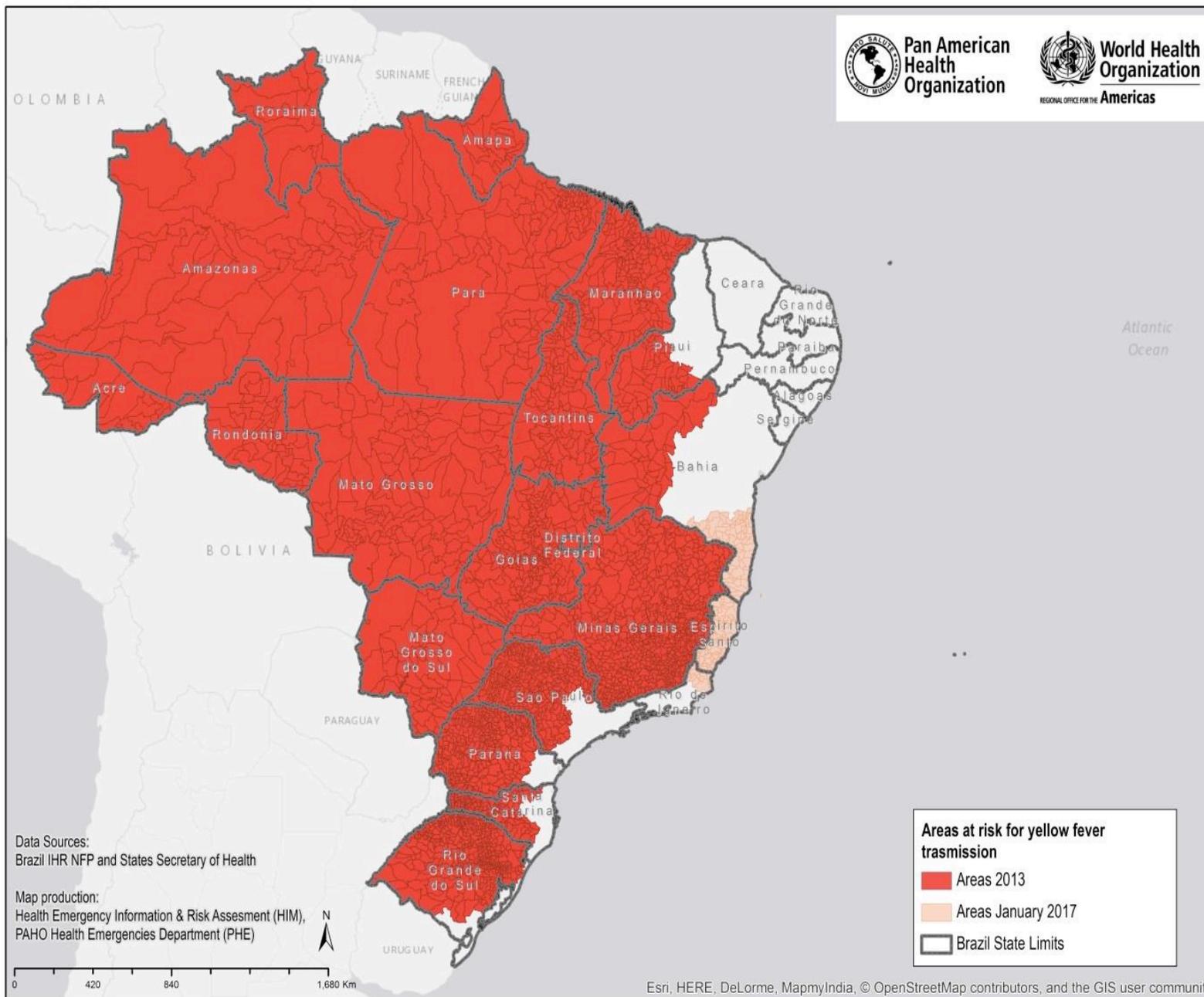




Pan American
Health
Organization



World Health
Organization
REGIONAL OFFICE FOR THE
Americas



© Pan American Health Organization - World Health Organization (WHO) 2017

The designations employed and the presentation of the material in these maps do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the Pan American Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Enfants

- La vaccination est recommandée à **partir de l'âge de 9 mois** pour les enfants se rendant dans une zone à risque.
- Exceptionnellement, elle peut être effectuée **dès l'âge de 6 mois** si le nourrisson doit séjourner en milieu rural ou en forêt ou si une épidémie sévit dans la région visitée
- Contre-indication formelle **avant 6 mois**

Femmes

- **Femmes enceintes** : vaccination déconseillée (VVA). Elle peut néanmoins être réalisée quel que soit le stade de la grossesse, si le voyage dans une zone d'endémie amarile ne peut être différé.
- **Femmes allaitantes** : passage dans le lait maternel du virus vaccinal pendant la virémie post-vaccinale
 - attendre que le nourrisson ait atteint l'âge de 6 mois pour vacciner une mère qui allaite.
 - Si vaccination impérative, notamment en cas de voyage ne pouvant être différé dans une zone à haut risque, l'allaitement doit être suspendu et peut être repris deux semaines après la vaccination.

Donneurs de sang

Personnes immunodéprimées

- **Donneurs de sang** : Le don de sang doit être suspendu pendant la phase de virémie post-vaccinale ; il peut être repris quatre semaines après l'administration du vaccin.
- **Personnes immunodéprimées** : Le vaccin amaril est en principe contre-indiqué en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis. Il peut toutefois être administré dans certaines circonstances (.....).

Personnes immunodéprimées (1)

- **VIH** : CI si CD4 < 25% (enfants < 12 mois), CD4 < 20% (enfants entre 12 et 35 mois), CD4 < 15% (enfants entre 36 et 59 mois) ou CD4 < 200/mm³ (enfants > 5 ans et adultes).
- **Transplantés d'organe** : au moment du bilan pré-greffe pour pts sans immunosuppresseur ; CI en post-greffe
- **Greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH)** : peut être pratiquée pour les patients habitant dans une zone d'endémie après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et au plus tôt 24 mois après la greffe de CSH, en l'absence de traitement immunosuppresseur depuis au moins trois mois et en l'absence de GVH.
- **Chimiothérapie** pour tumeur solide ou hémopathie maligne : CI pendant toute la durée du traitement et dans les 6 mois qui suivent. Possible 6 mois > chimiothérapie.

Personnes immunodéprimées (2)

- **Tt par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie** (maladie auto-immune ou inflammatoire chronique) : CI. Possible avant la mise en route du traitement. Possible avec un délai minimum de 3 mois après l'arrêt du Tt (6 mois après un traitement par rituximab).
- **Aspléniques ou hypospléniques** : Pas de CI ni de précautions d'emploi particulières des vaccins vivants atténués chez les patients aspléniques sauf en cas de déficit immunitaire associé qui contre-indique l'administration de vaccins vivants.
- **Personnes présentant des déficits immunitaires héréditaires** : Contre-indiquée si Déficit immunitaire commun variable (DICV), Maladie de Bruton, Déficit en sous-classe d'IgG, Déficit immunitaire combiné sévère, Déficit immunitaire combiné partiel (Syndromes de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de di George, ataxie téléangiectasie)

Antécédents de dysfonctionnements du thymus (incluant myasthenia gravis, thymome, thymectomie)

- La contre-indication est définitive.
- En revanche, les personnes dont le thymus a été irradié indirectement lors du traitement d'une autre maladie (en particulier cancer du sein), peuvent être vaccinée contre la fièvre jaune.

Effets indésirables bénins du vaccin amaril

- 1 cas sur 4 : fièvre, transitoire et sans gravité, dans les 10 jours suivant la vaccination.
- 1 cas sur 10 : réaction locale au point d'injection (érythème, douleur, œdème, induration).
- 2 cas sur 100: nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, douleurs musculaires, sensation de faiblesse, douleurs articulaires.
- < 1 cas sur 1 000: adénopathie axillaire satellite du côté où le vaccin a été injecté.

Effets indésirables graves du vaccin amaril

- 1 cas sur 10 000: réactions allergiques avec urticaire, œdème de la face, œdème laryngé, voire choc anaphylactique
- 1 cas sur 200 000: dans le mois suivant la vaccination, encéphalite d'évolution parfois sévère (céphalées, confusion mentale, raideur de la nuque, troubles de conscience, convulsions, paralysie)
- 1 cas sur 250 000: dans les dix jours suivant la vaccination réaction généralisée ressemblant à la FJ d'évolution parfois mortelle.

Interactions avec d'autres vaccins

- Lorsqu'une autre vaccination avec un vaccin viral vivant est envisagée (en particulier rougeole), un délai minimum de 28 jours entre les deux vaccinations doit être respecté si celles-ci ne sont pas réalisées simultanément.
- Cependant, en cas de départ imminent en zone d'endémie amarile, les deux vaccins peuvent être administrés à n'importe quel intervalle.

Est-ce que Sage est si sage?

- 2013 : décision d'un groupe d'expert de l'OMS*
« **une dose unique de vaccin amaril est suffisante pour conférer une immunité protectrice à vie, l'administration d'une dose de rappel n'est plus nécessaire** »
- Exceptions: Personnes avec risques de réponse immunitaire diminuée = personnes vaccinées avant l'âge de 2 ans, lors d'une grossesse, déficit immunitaire.....
- Sera mise en œuvre (via RSI) en juillet 2016

*WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper – June 2013. WER. 2013, 88(27) :269-84

Disponibilité du vaccin

Selon l'OMS, « en raison de problèmes techniques au niveau de la production, de campagnes intenses de vaccination préventive au Brésil et des incertitudes quant aux décisions concernant les campagnes de prévention et l'appui financier, la fabrication de vaccins en 2013 a baissé de 30% par rapport à la capacité réelle de production. »

Pour l'abandon du rappel à 10 ans

- Pas de cas rapportés chez personne vaccinée
- Cas rapportés c/o voyageurs: 9 cas (1970 – 2011)
- Survenue au cours d'épidémies, devenues rares,
- Durée de seroprotection conférée par une seule injection considérée comme prolongée,
- Protection immune cellulaire, non évaluable par la mesure du titre des anticorps, certaine
- Avis de Monath : cas observés chez les voyageurs, au cours des 15 dernières années sont survenus chez des personnes chez lesquelles une réponse initiale appropriée n'avait pas été documentée ().

Neutralising Ab titers > YF vaccination

Time/vaccination	N + /N vaccin	%
30-45 d	117/125	93
1-4 y	107/114	93
5-9 y	69/83	83
10-11 y	105/138	76
>12 y	163/191	85
Total	561/651	86

Collaborative study. Vaccine 2014; 32: 4977-4984

Seroprotection post YF vaccination

Auteur	Poland	Niedrig	Melo	Bodilis	Coll *
Année		1999	2011	2011	2014
Place	USA	Allem...	Bresil	France	Bresil
Délai	30 a	> 10 a	10 a	14 a	> 12 a
Ac+	83/103	38/51	11/20	80/84	163/191
Sero+	80%	75%	55%	95%	76%

*: étude de cohorte non impactée par un possible rappel ou exposition en zone d'endémie

Seroprotection post YF vaccination

- 84 personnes
- Age médian 69 ans (60-89)
- Délai > le vaccin : 10-60 ans
- Titrage Ac neutralisant
- Ac ≥ 10 chez 80/84 (95%)
- Ac ≥ 10 chez 13/15 (87%) de ceux vaccinés depuis ≥ 20 ans

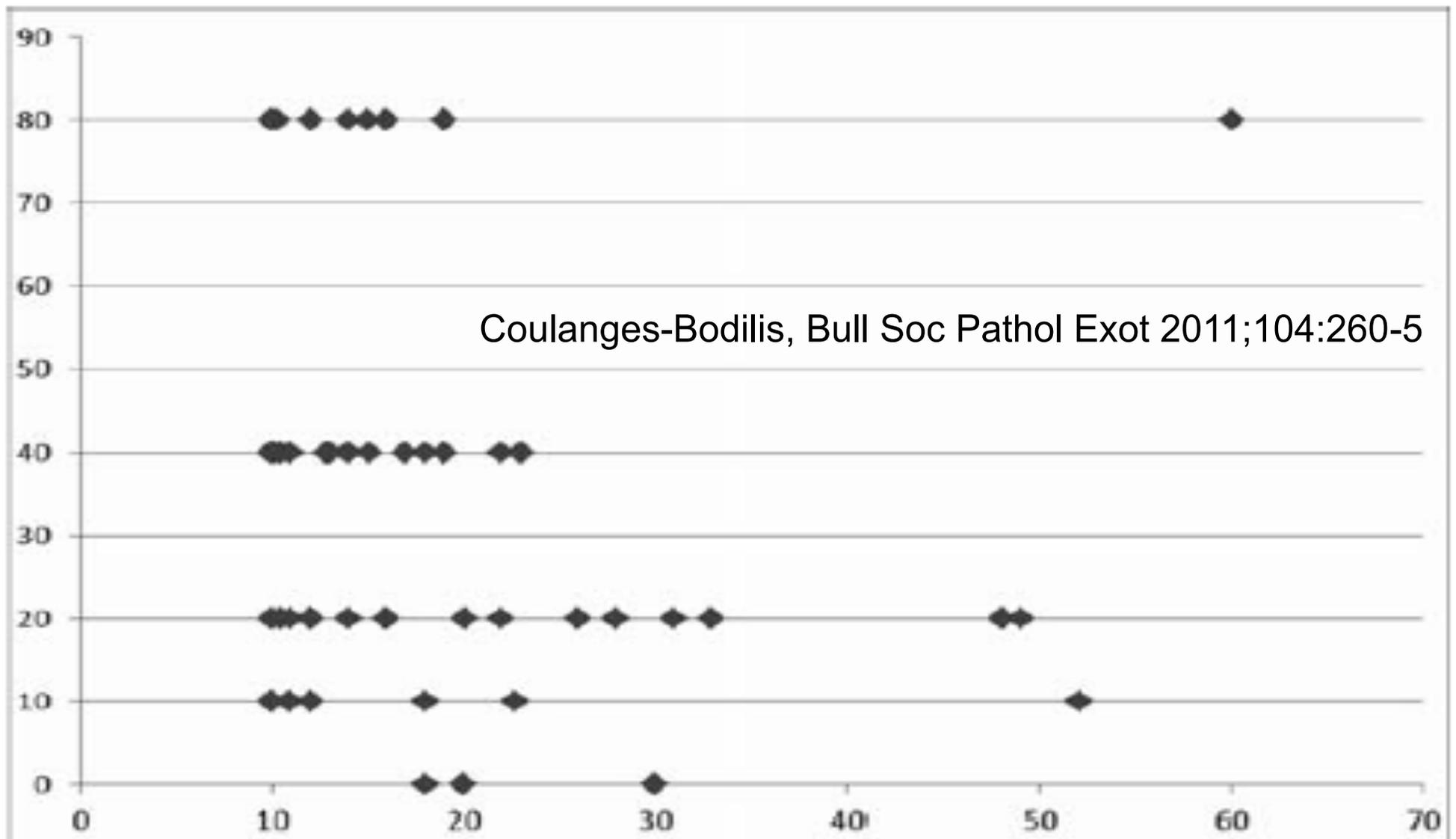


Fig. 1 Résultats du titrage des anticorps neutralisants de la fièvre jaune (ordonnée) en fonction de l'antériorité de la vaccination (en années, abscisse) / *Yellow fever antibody titer in relation to the interval (number of years) since last vaccination*

A Single 17D YF Vaccination Provides Lifelong Immunity – YF Specific Neutralizing Ab (PRNT) after Vaccination

Years after vaccination	GMT Median (range)
11-20 (n = 73)	5.20 (0.00 – 71.6)
21 – 30 (n = 20)	5.10 (0.00 – 24.9)
31 – 40 (n = 6)	5.00 (2.30 – 83.9)

In 89/99 (89%) donors of whom serum samples were available at a median time of 16 years (11 – 40 y) after single vaccination, Ab titers were detectable above the protective threshold (0.5 IU/ml)

Wieten RW et al. PLoS One. 2016 Mar 15;11(3):e0149871.

Contre l'abandon du rappel à 10 ans

- Un cas décrit c/o pers vaccinée en Guyane Fr
- Méconnaissance du nombre exact d'injections et de voyages en zone d'endémie, autant de source de relance de l'immunité post vaccinale,
- Insuffisance et sous estimation des données de la déclaration aux autorités de santé
- Séroprotection diminuant avec le temps
- Taux de séroprotection à 30 ans = 80% (103 pts)
- Il s'y ajoute des particularités chez le voyageur

(Grobusch M. Clin Microbiol Infect, 2013 ; Patel D. Travel Med Int health, 2013).

Is SAGE so wise ? Yellow fever revaccination guidelines change; a decision too feverish?

- There is no universally accepted cut-off value of neutralizing AB to define protection after vaccination
- The small number of cases in vaccinated persons might be due to poor post-vaccination surveillance and boosting of immunological memory by ongoing transmission in endemic country
- Revaccination recommendations applies to travelers
- 4-30% of vaccinees have no neutralizing AB > 20 years after vaccination

Schéma vaccinal

- Une injection au moins 10 jours avant le départ.
- Durée de validité administrative : depuis le 1er juillet 2016, suite à une révision du Règlement sanitaire international décidée par l'OMS, **la validité du certificat de vaccination anti-marielle, qui était jusqu'à présent de 10 ans, est désormais prolongée à vie**, supprimant de ce fait l'obligation des rappels décennaux.
- Cependant, en raison de doutes sur la persistance à vie de l'immunité post-vaccinale chez certaines catégories de personnes et suivant l'Avis du HCSP du 23 octobre 2015 5 (<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=531>), **des exceptions ont été prévues.**

En ce qui concerne les voyageurs une seconde dose est recommandée pour...

- **les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans** : à partir de l'âge de 6 ans en cas de nouveau voyage en zone d'endémie amarile ;
- **les femmes primo-vaccinées en cours de grossesse**, les pts **VIH** et les **immunodéprimés** vaccinés dans les conditions précisées dans le rapport du HCSP, une seconde dose est recommandée 10 ans plus tard ;
- les personnes dont la vaccination contre la fièvre jaune date de plus de 10 ans, une seconde dose est recommandée **en cas d'épidémie signalée dans le pays visité.**

Conclusion

- **Epidémiologie**

- Surestimation des estimations
- Sous déclaration des cas
- Un risque persistant voire même croissant pour les voyageurs

- **Vaccination**

- Une dose à vie; une 2ème dose pour certaines personnes
- De nombreuses précautions d'emploi et CI
- Lorsque la vaccination est CI, les voyages en zone d'endémicité amarile sont formellement déconseillés.
- Si nécessaire, un certificat de CI à la vaccination anti amarile peut être délivré par le médecin d'un Centre de vaccination antiamarile ou par le médecin traitant.

**Merci
pour
votre
attention**