



## Contents

- 269 Vaccines and vaccination against yellow fever  
WHO Position Paper – June 2013

## Sommaire

- 269 Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune, juin 2013

## Vaccines and vaccination against yellow fever

### WHO Position Paper – June 2013

#### Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE).<sup>1</sup> The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes but may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the public. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

This updated position paper on yellow fever (YF) vaccines and vaccination replaces the previous 2003 WHO position paper and summarizes recent developments in the field.

## Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune, juin 2013

#### Introduction

Conformément à son mandat, qui est de conseiller les États Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse, régulièrement mises à jour, sur les vaccins et les associations vaccinales contre des maladies ayant des répercussions sur la santé publique à l'échelle internationale. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial.

Ces notes ont été examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS et sont approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE).<sup>1</sup> Elles sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais peuvent aussi intéresser les agences de financement internationales, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le public. Le lecteur trouvera une description du processus suivi pour élaborer les notes de synthèse résumant la position de l'OMS à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

La présente note de synthèse actualisée sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune (FJ) remplace la note antérieure de 2003 et résume les faits récents dans le domaine.

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

07.2013  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See <http://www.who.int/immunization/sage/en>

<sup>1</sup> Voir <http://www.who.int/immunization/sage/fr>

Recommendations on the use of YF vaccines were last discussed by SAGE at its meeting in April 2013. Evidence presented at this meeting can be accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/en/index.html>.

## Background

### Epidemiology and disease burden

YF is a mosquito-borne viral disease of humans and other primates, and is currently endemic in 44 countries in the tropical regions of Africa and South America.

According to WHO estimates from the early 1990s,<sup>2</sup> 200 000 cases of YF, with 30 000 deaths, are expected globally each year, with 90% occurring in Africa. A recent analysis of African data sources due to be published later this year estimates similar figures for 1995, but a slightly lower burden of 84 000 – 170 000 severe cases and 29 000 – 60 000 deaths due to yellow fever in Africa for the year 2013.<sup>3</sup> Without vaccination, the burden figures would be much higher.

The age, sex, and occupational distribution of YF in Africa and South America differ, reflecting different transmission cycles. Three types of transmission cycle have been observed:

(i) *Sylvatic (or jungle) YF* is usually a disease of non-human primates and transmission is via several species of *Haemagogus* and *Aedes* mosquitoes found in the forest canopy. Transmission to humans is incidental, via bites from mosquitoes that have fed on viraemic non-human primates. Sylvatic YF is the type most commonly seen in Central and South America where most infected humans are young male adults (70%–90%) working in or near the rainforest.

(ii) *Intermediate YF* transmission is seen in humid regions in Africa where *Aedes* species are able to breed both in the wild and around households, and to infect both non-human primates and humans. Intermediate transmission usually results in sporadic cases occurring simultaneously in different villages in the same area but large outbreaks of the disease have also been associated with this transmission cycle.

(iii) *Urban YF transmission* results in large epidemics which occur when infected people move to densely populated areas where the local population has little or no immunity to YF and where *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) is active. Infected mosquitoes transmit the virus from person to person.

Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins anti-mariques ont été discutées pour la dernière fois par le SAGE lors de sa réunion d'avril 2013. Les éléments présentés à cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/en/index.html>.

## Généralités

### Épidémiologie et charge de morbidité

La FJ est une maladie virale transmise à l'homme et à d'autres primates par les moustiques. Elle est actuellement endémique dans 44 pays situés dans les régions tropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud.

Selon les estimations de l'OMS datant du début des années 1990,<sup>2</sup> on table chaque année sur 200 000 cas de FJ et 30 000 décès dus à cette maladie dans le monde, avec 90% du fardeau de la maladie concentré sur l'Afrique. Une analyse récente des sources de données africaines qui devrait être publiée ultérieurement cette année fournit des estimations similaires pour 1995, mais annonce pour l'année 2013 en Afrique une charge de FJ légèrement plus faible avec de 84 000 à 170 000 pour cas sévères et de 29 000 à 60 000 décès.<sup>3</sup> Sans la vaccination, ces chiffres auraient été beaucoup plus élevés.

Les répartitions par âge, sexe et profession de la FJ diffèrent en Afrique et en Amérique du Sud, reflétant ainsi des cycles de transmission différents. Trois types de cycles de transmission ont été observés.

(i) *Le cycle sylvatique (ou cycle de la jungle)* de la FJ implique habituellement des primates non humains qui contractent le virus transmis par plusieurs espèces de moustiques *Haemagogus* et *Aedes* présentes dans la canopée forestière. La transmission à l'homme est accidentelle et s'opère par la piqûre de moustiques ayant pris un repas de sang sur des primates non humains viraémiques. La FJ à cycle sylvatique est la forme la plus couramment observée de cette maladie en Amérique centrale et en Amérique du Sud, où la plupart des humains infectés sont de jeunes hommes adultes (70–90%), travaillant dans des forêts tropicales ou à proximité.

(ii) *La transmission intermédiaire* de la FJ s'observe dans les régions humides d'Afrique où les espèces *Aedes* sont en mesure de se reproduire à la fois dans la nature et autour des habitations et d'infecter des primates non humains et des hommes. Ce mode de transmission entraîne habituellement des cas sporadiques qui apparaissent simultanément dans différents villages de la même zone, mais des flambées de FJ de grande ampleur lui ont aussi été associées.

(iii) *Le cycle de transmission urbain* de la FJ donne des épidémies importantes qui surviennent lorsque des personnes infectées se rendent dans des zones densément peuplées où *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) est actif et la population locale faiblement ou non immunisée contre la FJ. Les moustiques infectés transmettent le virus d'un individu à l'autre.

<sup>2</sup> WHO: Expanded Programme on Immunization. *The resurgence of deadly yellow fever*. EPI UPDATE 21, March 1992.

<sup>3</sup> Garske et al. 2013, manuscript in preparation, summary of methods/findings available at: [http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/YellowFeverBurdenEstimation\\_Summary2013.pdf](http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/YellowFeverBurdenEstimation_Summary2013.pdf), accessed July 2013.

<sup>2</sup> OMS: Expanded Programme on Immunization. *The resurgence of deadly yellow fever*. EPI UPDATE 21, mars 1992.

<sup>3</sup> Garske et al. 2013, manuscrit en préparation, résumé des méthodes/résultats disponible uniquement en langue anglaise à l'adresse suivante: [http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/YellowFeverBurdenEstimation\\_Summary2013.pdf](http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/YellowFeverBurdenEstimation_Summary2013.pdf), consulté en juillet 2013.

*A. aegypti*, the most important vector responsible for urban outbreaks in both Africa and South America, is well-adapted to human domestic environments, feeding on human blood preferentially and biting during daylight hours, so that insecticide-treated bednets offer little protection against this vector. It breeds in water storage containers and in small volumes of water in discarded recipients such as plastic containers, tins and tyres; not being wholly dependent on rainfall, it is able to survive in relatively dry areas.

*A. aegypti* is now infesting regions from which it was previously eliminated. Changes in land use such as deforestation, greater human incursion into the rainforest, ecological and environmental factors such as climate change have all favoured *A. aegypti* infestation. *A. aegypti* – infested regions of southern Europe, northern Africa, North America, Asia, Australia, and Oceania are also considered at risk for introduction of YF. YF has never been reported in India, or other parts of Asia, but all the conditions that favour its establishment – *A. aegypti* infestation in urban regions, low levels of population immunity, large human population movements including frequent international air travel, and high density urban settlement – are present in these regions.

The vast majority of reported cases and deaths (>90%) occur in sub-Saharan Africa, where YF is a major public health problem occurring in epidemic patterns. In African endemic regions, natural immunity to YF is acquired with age, hence children are at highest risk.<sup>4</sup>

Africa also experiences periodic yet unpredictable outbreaks of urban YF. The 31 African countries now considered endemic<sup>5</sup> for YF have a total population of 610 million people, among which >219 million live in urban settings.<sup>6</sup>

In South and Central America, the incidence of YF is seasonal and linked to high rainfall, humidity, and temperature and 13 countries are endemic for the disease.<sup>5</sup> Although only sporadic cases and small outbreaks are reported in these regions, nearly all major urban centres in the American tropics have been re-infested with *A. aegypti* and most urban dwellers are vulnerable because of low immunization coverage. Improvements in roads, increased settlement within the Amazon region and fluidity of human population movements have led to more unvaccinated people moving into and out of endemic zones. For these reasons, South America is now considered to be at greater risk of urban epidemics than at any time in the past 50 years.

Le moustique vecteur *A. aegypti*, principal responsable des flambées urbaines en Afrique comme en Amérique du Sud, est bien adapté aux environnements domestiques humains. Il se nourrit préférentiellement de sang humain et pique pendant les heures de jour, de sorte que les moustiquaires imprégnées d'insecticide offrent peu de protection contre lui. Il se reproduit dans les récipients servant au stockage de l'eau et dans les petits volumes d'eau qui subsistent dans les contenants mis au rebut, tels que récipients en matière plastique, boîtes de conserve ou vieux pneus et ne dépend donc pas intégralement des précipitations, ce qui le rend apte à survivre dans des zones relativement sèches.

*A. aegypti* infeste maintenant des régions d'où il avait été auparavant éliminé. Des évolutions dans l'usage des terres, comme la déforestation et la pénétration humaine plus profonde dans la forêt tropicale, ainsi que des facteurs écologiques et environnementaux, comme le changement climatique, ont favorisé l'infestation par ce moustique. Les régions où il est présent dans le sud de l'Europe et en Afrique du Nord, en Amérique du Nord, en Asie, en Australie et en Océanie sont aussi considérées comme exposées à un risque d'introduction de la fièvre jaune. Cette maladie n'a jamais été signalée en Inde ou dans d'autres parties de l'Asie, mais toutes les conditions favorisant son établissement – infestation par *A. aegypti* des zones urbaines, faible niveau d'immunité des populations, importants mouvements de population, y compris des déplacements aériens fréquents, et forte densité d'implantation urbaine – sont présentes dans ces pays.

Dans leur grande majorité, les cas et les décès notifiés concernent des habitants de l'Afrique sub-saharienne (>90%), où la FJ est un problème de santé publique majeur qui prend des dimensions épidémiques. Dans les régions d'endémie africaines, une immunité naturelle contre la FJ s'acquiert avec l'âge et les enfants sont donc les plus menacés.<sup>4</sup>

L'Afrique subit encore aussi des flambées périodiques et imprédictibles de FJ urbaine. Les 31 pays africains actuellement considérés comme endémiques<sup>5</sup> pour la FJ regroupent une population totale de 610 000 millions d'habitants, dont >219 millions vivent en milieu urbain.<sup>6</sup>

En Amérique du Sud et en Amérique centrale, l'incidence de la FJ est saisonnière et liée aux fortes précipitations, à l'humidité et à la température et la maladie est endémique dans 13 pays<sup>5</sup>. Si l'on n'a notifié dans ces régions que des cas sporadiques et des flambées d'ampleur réduite, presque tous les grands centres urbains des zones tropicales américaines ont été ré-infestés par *A. aegypti* et la plupart des citoyens sont vulnérables à la FJ en raison de la faible couverture vaccinale. L'amélioration des routes, l'accroissement des implantations dans la région amazonienne et la fluidité des mouvements de population humaine ont entraîné le déplacement d'un plus grand nombre de personnes non vaccinées en direction et en provenance des zones d'endémie. Pour l'ensemble de ces raisons, l'Amérique du Sud est considérée comme plus exposée maintenant au risque d'épidémie urbaine qu'au cours des 50 dernières années.

<sup>4</sup> Monath TP et al. Chapter 38, Yellow fever vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 6th edition. Elsevier Saunders, 2013:2903–3156.

<sup>5</sup> WHO Yellow fever endemic country list 2013 [*unpublished*].

<sup>6</sup> WHO Global Alert and response, diseases, yellow fever web page. (Available at <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/impact1/en/index.html>, accessed June 2013.)

<sup>4</sup> Monath TP et al. Chapter 38, Yellow fever vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 6th edition. Elsevier Saunders, 2013:2903–3156.

<sup>5</sup> Liste des pays d'endémie de la fièvre jaune en 2013 selon l'OMS [*non publiée*].

<sup>6</sup> Page Web de l'OMS sur le thème Alerte et action au niveau mondial, maladies et fièvre jaune (disponible à l'adresse: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/impact1/en/index.html>, consultée en juin 2013.)

One study has estimated that unvaccinated travellers who visit areas in Africa during periods of epidemic activity have a 1 in 267 risk of illness and a 1 in 1333 risk of death due to YF; the risks are likely to be lower between epidemic periods.<sup>7</sup> The risk of illness and death for individuals travelling to South America is considered to be 10 times lower than it is for those travelling to Africa because viral transmission occurs in the forest canopy away from human contact, and because vaccine coverage is higher. However, travellers' risk of acquiring YF is difficult to predict due to variations in the ecologic determinants of virus transmission and in protective behaviours, immunity profiles, and activities.

### Impact of vaccination

Large scale YF vaccination has been very effective. However, where vaccination campaigns have ceased and vaccination coverage has not been sustained, the disease has recurred, leading to major outbreaks in countries where the disease was considered to have all but disappeared.

In francophone West African countries, compulsory vaccination achieved gradual disappearance of the disease. Concerns about safety of the French neurotropic vaccine led to a change of policy and discontinuation of routine YF vaccine immunization of children in 1960–1961. Within 5 years of cessation of routine immunization of children, epidemic YF reappeared in Senegal in 1965, for the first time in 28 years.<sup>4</sup>

Nigeria had good YF vaccination coverage until the 1960s. In the mid-1980s, outbreaks occurred in Nigeria which developed into a series of large epidemics between 1986 and 1991, with 16 230 cases and 3633 deaths reported.<sup>8</sup> During these epidemics, YF disease occurred only in unvaccinated individuals, while those who had received YF vaccine decades earlier remained protected.<sup>9</sup> YF has remained present in both Africa and South America, with cases appearing in regions that have not reported YF for several decades (e.g. northern Argentina, southern Brazil, southern Cameroon, the Central African Republic, Paraguay and Uganda).

Most recently, a major outbreak occurred in Darfur, Sudan, where by the end of December 2012, 847 suspected cases of YF, including 171 deaths, had been reported. The outbreak spread to Chad where 139 suspected cases and 9 deaths were reported in December 2012.

Une étude a estimé que les voyageurs non vaccinés qui se rendent dans des régions d'Afrique pendant les périodes d'activité épidémique ont une probabilité de 1 sur 267 de contracter la maladie et une probabilité de 1 sur 1333 d'en mourir, ces risques étant probablement plus faibles entre les périodes d'épidémie.<sup>7</sup> Le risque de maladie et de décès pour les individus se rendant en Amérique du Sud est considéré comme 10 fois inférieur à celui encouru par les personnes voyageant en Afrique car la transmission virale s'opère dans la canopée forestière, loin des contacts humains, et la couverture vaccinale dans cette première région est plus élevée. Néanmoins, le risque pour les voyageurs de contracter la FJ est difficile à prédire en raison des variations des déterminants écologiques de la transmission virale, des comportements protecteurs, des profils immunitaires et des activités.

### Impact de la vaccination

La vaccination anti-marielle à grande échelle s'est révélée très efficace. Cependant, là où les campagnes de vaccination ont cessé et où la couverture vaccinale n'a pas été maintenue durablement, la maladie a resurgi, donnant lieu à des flambées majeures dans des pays où l'on considèrerait qu'elle avait pratiquement disparu.

Dans les pays d'Afrique de l'Ouest francophones, la vaccination obligatoire a permis d'obtenir une disparition progressive de la maladie. Des préoccupations quant à l'innocuité du vaccin neurotrophe français ont conduit à un changement de politique et à l'interruption de la vaccination systématique des enfants contre la FJ dans les années 1960–1961. Moins de 5 ans après l'arrêt de cette vaccination systématique, la FJ est réapparue sous forme épidémique au Sénégal en 1965, pour la première fois depuis 28 ans.<sup>4</sup>

Le Nigéria a bénéficié d'une bonne couverture vaccinale contre la FJ jusque dans les années 1960. Au milieu des années 1980, le pays a connu des flambées qui ont pris de l'ampleur pour donner une série de grandes épidémies entre 1986 et 1991, avec 16 230 cas et 3633 décès notifiés.<sup>8</sup> Pendant ces épidémies, la FJ maladie ne s'est manifestée que chez des personnes non vaccinées, tandis que celles qui avaient reçu le vaccin anti-marielle des décennies auparavant demeuraient protégées.<sup>9</sup> La FJ est restée présente en Afrique et en Amérique du Sud, avec l'apparition de cas dans des régions qui n'avaient pas notifié de FJ depuis plusieurs décennies (nord de l'Argentine, sud du Brésil, sud du Cameroun, République centrafricaine, Paraguay et Ouganda, par exemple).

Plus récemment, une flambée majeure s'est produite dans la région du Darfour au Soudan, où fin décembre 2012, 847 cas présumés de FJ, dont 171 décès, ont été notifiés. Cette flambée s'est propagée au Tchad où 139 cas présumés et 9 décès ont également été notifiés en décembre 2012.

<sup>7</sup> Monath TP, Cetron MS. *Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34: 1369–1378.

<sup>8</sup> WHO Global Health Observatory, country statistics, Nigeria country profile. (Available at [http://www.who.int/gho/countries/nga/country\\_profiles/en/](http://www.who.int/gho/countries/nga/country_profiles/en/), accessed June 2013.)

<sup>9</sup> WHO/ SAGE Yellow Fever working group. *YF working group background paper* prepared for the SAGE meeting of April 2013. (Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1\\_Background\\_Paper\\_Yellow\\_Fever\\_Vaccines.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf), accessed June 2013.)

<sup>7</sup> Monath TP, Cetron MS. *Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34: 1369–1378.

<sup>8</sup> Observatoire mondial de la santé de l'OMS, Statistiques par pays, Profil du Nigéria (disponible à l'adresse: [http://www.who.int/gho/countries/nga/country\\_profiles/en/](http://www.who.int/gho/countries/nga/country_profiles/en/), consultation en juin 2013.)

<sup>9</sup> WHO/ SAGE Yellow Fever working group. Document de référence (*YF working group background paper*) préparé pour la réunion du SAGE d'avril 2013. (Disponible à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1\\_Background\\_Paper\\_Yellow\\_Fever\\_Vaccines.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf), consulté en juin 2013.)



## Pathogen

YF virus is the prototype of the genus *Flavivirus*, which comprises around 70 different arthropod-borne viruses. The core of the small enveloped YF virus contains a positive-sense, single-stranded ribonucleic acid (RNA) which encodes 3 structural and 7 non-structural proteins. The viral envelope protein plays an essential role in cell tropism, virulence and immunity. Mutations in multiple viral genes have been shown to alter these functions. Based on sequence analysis, wild-type YF virus strains have been classified into at least 7 genotypes: 5 are found in Africa and the other 2 in South America. The genotypic variation is not accompanied by antigenic differences across strains, therefore the 17D vaccine, which is based on either of the 2 substrains 17D-204 and 17DD, is effective against all YF virus genotypes in both continents.

## Immunity following natural infection

YF virus induces a rapid immune response with IgM antibodies appearing during the first week after infection. IgM antibody levels peak during the second week, then decline over the next 1–2 months but may last for several years.<sup>10</sup> Therefore, the presence of IgM antibodies may not always represent evidence of recent infection.

Specific IgG neutralizing antibodies, the principal mediators of protection, appear at the end of the first week and persist for at least 35 years or for the entire lifespan. The neutralization test is considered the most sensitive and specific test of the host's specific immune response to YF infection and is based on the principle that an infectious virus can be neutralized by specific antibodies and thereby lose the ability to infect permissive cells. Monkey challenge studies have found that a log neutralization index (LNI) >0.7 correlates with immunological protection following vaccination and this is used in YF vaccine studies. The plaque reduction neutralization test (PRNT) is the most frequently used diagnostic test to determine the absence or presence of neutralizing antibodies and specific serum antibody titres.

Wild-type YF virus induces lifelong protection against subsequent infection but relatively little is known about the cellular immune responses in humans to infection by this virus. Previous infection with certain heterologous flaviviruses, in particular dengue virus, appears to modulate the disease expression and severity of YF. Determination of the presence of neutralizing antibodies is the only test currently available for immunity to YF.

## Agent pathogène

Le virus de la FJ est le prototype du genre *Flavivirus*, qui regroupe environ 70 virus véhiculés par des arthropodes différents. Le cœur du petit virus amaril enveloppé contient un acide ribonucléique (ARN) simple brin, à polarité positive, qui encode 3 protéines structurales et 7 protéines non structurales. La protéine de l'enveloppe virale joue un rôle essentiel dans le tropisme cellulaire, la virulence et l'immunité. Il a été démontré que des mutations touchant plusieurs gènes viraux altéraient ces fonctions. D'après l'analyse séquentielle, les souches de virus amaril type sauvage sont classées en 7 génotypes au moins, dont 5 sont présents en Afrique et les 2 autres en Amérique du Sud. La variation génotypique ne s'accompagne pas de différences sur le plan antigénique entre les souches, si bien que le vaccin 17D, qui utilise 2 sous-souches 17D-204 et 17DD, est efficace contre tous les génotypes de virus amaril, sur les 2 continents.

## Immunité suite à l'infection naturelle

Le virus de la FJ induit une réponse immunitaire rapide, avec l'apparition d'anticorps IgM au cours de la première semaine suivant l'infection. Les titres d'anticorps IgM atteignent un pic pendant la deuxième semaine, puis déclinent pendant les 1 à 2 mois qui suivent, mais peuvent persister pendant plusieurs années.<sup>10</sup> Par conséquent, la présence d'anticorps IgM n'est pas toujours la preuve d'une infection récente.

Les anticorps neutralisants spécifiques IgG, principaux médiateurs de la protection, apparaissent à la fin de la première semaine et persistent pendant au moins 35 ans, voire la vie entière. L'épreuve de neutralisation est considérée comme le test le plus sensible et le plus spécifique pour déterminer la réponse immunitaire spécifique de l'hôte à l'infection amarile et repose sur le principe qu'un virus infectieux peut être neutralisé par ces anticorps spécifiques et perdre ainsi sa capacité à infecter des cellules permissives. Des études d'épreuve menées sur des singes ont mis en évidence une corrélation entre un logarithme de l'indice de neutralisation (LNI) > 0,7 et la mise en place d'une protection immunitaire suite à la vaccination et cette corrélation est utilisée dans les études sur le vaccin antiamaril. C'est le test de séronéutralisation par réduction des plages (PRNT) qu'on utilise le plus fréquemment dans les épreuves diagnostiques pour identifier la présence ou l'absence d'anticorps neutralisants et déterminer les titres d'anticorps spécifiques dans le sérum.

Le virus amaril type sauvage induit une protection sur la durée de vie contre les infections ultérieures, mais on sait relativement peu de chose sur les réponses immunitaires cellulaires à l'infection par ce virus chez l'homme. Il semblerait qu'une infection antérieure par certains flavivirus hétérologues, en particulier le virus de la dengue, puisse moduler l'expression de la maladie et la gravité de la FJ. La détermination de la présence d'anticorps neutralisants est actuellement le seul test disponible pour évaluer l'immunité à l'égard de la FJ.

<sup>10</sup> Gibney K et al. Detection of anti-Yellow Fever Virus Immunoglobulin M Antibodies at 3–4 Years Following Yellow Fever Vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2012, 87 (6): 1112–1115.

<sup>10</sup> Gibney K et al. Detection of anti-Yellow Fever Virus Immunoglobulin M Antibodies at 3–4 Years Following Yellow Fever Vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2012, 87 (6): 1112–1115.

## Disease

Infection with the YF virus can be asymptomatic or cause a wide spectrum of disease, from mild symptoms to severe illness with bleeding, jaundice and, ultimately, death.

Physical symptoms usually appear 3–6 days after a bite from an infected mosquito. YF virus first replicates in the site of inoculation, after which it spreads to the lymph nodes. It then travels to the liver, spleen, bone marrow, kidneys and myocardium but rarely spreads to the brain, exhibiting viscerotropic, rather than neurotropic, affinity.

Typically, the disease onset is abrupt, with fever, muscle pain, particularly backache, headache, shivering, loss of appetite, and nausea or vomiting. Congestion of the conjunctivae and face are common, as well as relative bradycardia in the presence of fever. The patient is usually viraemic during this period, which lasts for approximately 3–6 days.

In approximately 15% of infected persons, the illness recurs in more severe form after a brief remission of 2–24 hours.<sup>11</sup> Symptoms include fever, nausea, vomiting, epigastric pain, jaundice, renal insufficiency, and cardiovascular instability. A bleeding diathesis can occur causing gastrointestinal bleeding, haematuria, skin petechiae, ecchymoses, epistaxis, and bleeding from the gums and needle-puncture sites. Physical findings include scleral and dermal jaundice, haemorrhages at different sites and epigastric tenderness without hepatic enlargement. The haemorrhagic manifestations are caused by reduced synthesis of clotting factors as well as by a consumptive coagulopathy.

About 20%–50% of patients with hepato-renal failure die, usually 7–10 days after the onset of disease. Patients surviving YF may experience prolonged weakness and fatigue, but healing of the liver and kidney injuries is usually complete.<sup>12</sup>

## Diagnosis

YF is difficult to diagnose clinically, especially during the early stages of the febrile disease. More severe disease can be confused with severe malaria, leptospirosis, viral hepatitis (especially fulminant hepatitis), other haemorrhagic fevers, infection with other flaviviruses (e.g. dengue haemorrhagic fever), and poisoning.<sup>13</sup> A presumptive diagnosis of YF is often based on the patient's clinical features, places and dates of travel (if the patient is from a non-endemic country or area), vaccina-

## Maladie

L'infection par le virus de la FJ peut être asymptomatique ou s'exprimer de manières très diverses, allant d'un tableau symptomatique bénin à la maladie sévère, avec des saignements, un ictère et au stade ultime le décès.

Les symptômes physiques apparaissent habituellement 3 à 6 jours après la piqûre par un moustique infecté. Le virus amaril se réplique d'abord au niveau du site d'inoculation, après quoi il se propage aux ganglions lymphatiques. Il migre ensuite vers le foie, la rate, la moelle osseuse, les reins et le myocarde, mais se propage rarement au cerveau, car il présente une affinité viscérotrope, plutôt que neurotrophe.

Typiquement, l'apparition de la maladie est brutale, avec de la fièvre, des douleurs musculaires, en particulier dorsales, des céphalées, des frissons, une perte d'appétit, des nausées ou des vomissements. Une congestion de la conjonctive et de la face est courante, tout comme une bradycardie relative en présence de fièvre. Le malade est habituellement virémique pendant cette période, qui dure de 3 à 6 jours environ.

Chez approximativement 15% des personnes infectées, la maladie reprend sous une forme plus sévère après une brève rémission de 2 à 24 heures.<sup>11</sup> On peut observer les symptômes suivants: fièvre, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, ictère, insuffisance rénale ou instabilité cardiovasculaire. Une diathèse hémorragique peut aussi se manifester et être à l'origine de saignements gastro-intestinaux, d'une hématurie, de pétéchies cutanées, d'ecchymoses, d'une épistaxis et des saignements au niveau des gencives et des sites de ponction sanguine. Sur le plan physique, on observe notamment un ictère scléral et cutané, la présence d'hémorragies en différents sites et une sensibilité épigastrique sans hépatomégalie. Les manifestations hémorragiques sont dues à la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation ainsi qu'à une coagulopathie de consommation.

Environ 20 à 50% des malades atteints d'une insuffisance hépatorénale meurent, la plupart du temps dans les 7 à 10 jours suivant l'apparition de la maladie. Les personnes survivant à la FJ peuvent souffrir d'une faiblesse et d'une fatigue prolongées, mais la guérison des lésions hépatiques et rénales est habituellement complète.<sup>12</sup>

## Diagnostic

Le diagnostic clinique de la FJ est difficile, en particulier aux stades précoces de la maladie fébrile. Les formes plus sévères de la FJ peuvent être confondues avec un paludisme sévère, une leptospirose, une hépatite virale (notamment avec une hépatite fulminante), d'autres fièvres hémorragiques, une infection par un autre flavivirus (dengue hémorragique, par exemple) ou une intoxication.<sup>13</sup> Le diagnostic présomptif de FJ repose souvent sur les signes cliniques du patient, les lieux et dates de ses déplacements (si le patient vient d'un pays ou d'une zone d'endémie),

<sup>11</sup> Monath, TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infectious Diseases*, 2001, 1(1):11–20.

<sup>12</sup> Kirk R Epidemic of yellow fever in Nuba Mountains, Anglo-Agyptian Sudan. *Annals of Tropical Medicine*, 1941, 35: 67–113.

<sup>13</sup> Izurieta, RO et al. Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow fever. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2009, 1:111–116.

<sup>11</sup> Monath, TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infectious Diseases*, 2001, 1(1):11–20.

<sup>12</sup> Kirk R Epidemic of yellow fever in Nuba Mountains, Anglo-Agyptian Sudan. *Annals of Tropical Medicine*, 1941, 35: 67–113.

<sup>13</sup> Izurieta, RO et al. Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow fever. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2009, 1:111–116.

tion history, activities, and the epidemiologic history of the location where the presumed infection occurred.

Earlier in the illness, the virus itself can sometimes be isolated from blood samples or detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR).<sup>14</sup> However, laboratory diagnosis of YF is generally accomplished by testing serum to detect virus-specific IgM and neutralizing antibodies. YF infection does not always induce a detectable specific IgM response, particularly in people who have previously been infected with other flaviviruses.<sup>15</sup> On the other hand, detectable YF IgM may persist for more than a year after vaccination, raising the possibility that a normal vaccine response may be falsely attributed to infection with wild-type YF.<sup>16</sup>

A positive serological test for YF IgM is not sufficient to confirm a case. If a person suspected of having YF tests positive for YF IgM, serology for other common flaviviruses should be carried out. Neutralizing antibody levels should be measured using PRNT, a more specific test for YF. A history of recent vaccination needs to be taken into account when interpreting the results of YF testing.

### Treatment

There is no evidence to date that specific antiviral or other pharmacological therapies are effective against the YF virus. Ribavirin is being used in some countries to treat patients in the early viraemic phase of YF disease but currently there is inadequate evidence on the efficacy and safety of this intervention. There is no WHO recommendation on treatment with ribavirin.

Treatment is based on supportive clinical management. In mild disease, paracetamol is used to treat the symptoms of fever, myalgia and back pain and the patient can be managed at home. Salicylates should be avoided because of the risk of gastrointestinal bleeding and platelet suppression. In severe disease, management of specific manifestations requires intensive hospital care.

### Vaccines

All the current commercially available YF vaccines are live attenuated viral vaccines from the 17D lineage, developed more than 80 years ago by empirical passage in tissue culture, principally chicken embryo. The French neurotropic vaccine, which was produced in mouse brain, was discontinued in 1982 owing to a high incidence of postvaccinal encephalitis.

ses antécédents de vaccination, ses activités et l'histoire épidémiologique du lieu où l'on suppose que l'infection est intervenue.

À un stade plus précoce de la maladie, le virus lui-même peut être isolé à partir d'échantillons de sang ou détecté par réaction en chaîne de polymérase renversée quantitative de transcription (RT-PCR).<sup>14</sup> Néanmoins, le diagnostic en laboratoire est généralement effectué en soumettant du sérum à un test de détection des IgM spécifiques anti-FJ et des anticorps neutralisants. L'infection par le virus amaril n'induit pas toujours une réponse en IgM spécifiques détectable, notamment chez les personnes ayant été infectées antérieurement par d'autres flavivirus.<sup>15</sup> Par ailleurs, les IgM anti-FJ peuvent se maintenir à un niveau détectable pendant plus d'un an après la vaccination, ce qui soulève la possibilité qu'une réponse vaccinale normale puisse être attribuée par erreur à une infection par un virus amaril type sauvage.<sup>16</sup>

L'obtention d'un test sérologique positif pour les IgM spécifiques anti-FJ ne suffit pas pour confirmer un cas. Si une personne chez laquelle on suspecte une FJ donne des résultats positifs au test de détection des IgM spécifiques anti-FJ, il convient de pratiquer également des examens sérologiques pour les autres flavivirus courants. Les titres d'anticorps neutralisants doivent être mesurés par la méthode PRNT, un test plus spécifique de la FJ. Les antécédents de vaccination récents doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats du dépistage de la FJ.

### Traitement

Il n'y a aucune preuve à ce jour que des traitements antiviraux spécifiques ou d'autres thérapies pharmacologiques soient efficaces contre le virus amaril. La ribavirine est utilisée dans certains pays pour traiter les patients au début de la phase virémique de la FJ maladie, mais les preuves de l'efficacité et de l'innocuité de cette intervention sont actuellement insuffisantes. Il n'existe pas de recommandation de l'OMS concernant le traitement par la ribavirine.

Le traitement repose sur une prise en charge clinique de soutien. Dans les cas bénins, le paracétamol est utilisable pour traiter les symptômes tels que fièvre, myalgie et lombalgies et le malade peut être pris en charge à domicile. Il convient d'éviter les salicylates en raison du risque de saignement gastro-intestinal et de baisse des plaquettes. Dans les cas graves, la prise en charge de certaines manifestations nécessite des soins hospitaliers intensifs.

### Vaccins

Tous les vaccins antiamarils actuellement disponibles dans le commerce sont des vaccins viraux vivants atténués, préparés à partir de la lignée 17D et mis au point il y a plus de 80 ans, par passage empirique dans des cultures cellulaires, principalement des cultures d'embryons de poulet. L'administration du vaccin neurotrophe français, qui était produit sur des cellules cérébrales de souris, a été interrompue en 1982 en raison d'une forte incidence des encéphalites postvaccinales.

<sup>14</sup> See No. 47, 2010, pp. 465–472.

<sup>15</sup> Niedrig M et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15: 177–181.

<sup>16</sup> Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *American Journal of Epidemiology*, 1971, 93:122.

<sup>14</sup> Voir N° 47, 2010, pp. 465–472.

<sup>15</sup> Niedrig M et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15: 177–181.

<sup>16</sup> Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *American Journal of Epidemiology*, 1971, 93:122.



The present YF vaccines are based on a wild-type YF virus isolated in Ghana in 1927. Numerous mutations in the viral structural and non-structural genes have led to the attenuated variant 17D. This attenuated vaccine virus exists in 2 sub-strains (17D-204 and 17DD) which share 99.9% sequence homology. Nucleotide sequencing has shown differences between these vaccine strains and the wild-type Asibi strain, affecting 20 amino acids. Virus with the resulting phenotype is non-transmissible by mosquitoes. Both sub-strains are used in vaccines prepared by culturing the virus in embryonated eggs. The vaccine contains sorbitol and/or gelatine as a stabilizer and is lyophilized. No preservative is added. The following conditions for storage and handling are recommended unless specific conditions in the labelling statement permit otherwise: lyophilized vaccine should be stored and kept at 2–8 °C and reconstituted immediately before use with the sterile diluent provided by the manufacturer. After reconstitution, most YF vaccines should be kept on ice, protected from sunlight, and discarded after 1–6 hours (see the manufacturers' product insert for specific details) or at the end of the vaccination session, whichever comes first.

According to current WHO recommendations on quality, safety and efficacy<sup>17</sup> of live attenuated YF vaccines, the immunizing dose recommended for use should not be less than 3.0 log<sub>10</sub> international units (IU).

YF vaccines are given as a single dose (0.5 ml) and the manufacturers recommend that the vaccine be injected either subcutaneously or intramuscularly. The vaccination site is usually the lateral aspect of the upper part of the arm or the anterolateral aspect of the thigh in babies and very young children.

### Immunogenicity and effectiveness

Although no human efficacy studies have been performed with YF vaccine, several observations support the protective effect of YF vaccine,<sup>18</sup> including: (i) the absence of laboratory-associated infections in vaccinated workers; (ii) the observation following initial use of the vaccine in Brazil and other South American countries that YF only occurred in unvaccinated people; and (iii) the rapid disappearance of cases during YF vaccination campaigns initiated during epidemics.

Healthy individuals rarely fail to develop neutralizing antibodies after vaccination.<sup>19</sup> Clinical trials have found that 80%–100% of vaccine recipients develop protective levels of neutralizing antibodies (LNI of at

Les vaccins anti-amarils actuels sont fabriqués à partir d'un virus amaril de type sauvage, isolé au Ghana en 1927. De nombreuses mutations des gènes structuraux et non structuraux de ce virus ont conduit à l'obtention du variant atténué 17D. Ce virus vaccinal atténué existe sous forme de 2 sous-souches (17D-204 et 17DD) dont l'homologie de séquence est de 99,9%. Le séquençage nucléotidique a fait apparaître des différences entre ces souches vaccinales et la souche Asibi de type sauvage portant sur 20 acides aminés. Le virus possédant le phénotype résultant n'est pas transmissible par les moustiques. Les 2 sous-souches sont utilisées dans des vaccins préparés par culture du virus sur des œufs embryonnés. Le vaccin contient aussi du sorbitol et/ou de la gélatine en tant qu'agent stabilisant. Il est produit sous forme lyophilisée. Aucun agent conservateur n'est ajouté. Pour le stockage et la manipulation du vaccin, les conditions ci-après sont recommandées à moins que d'autres conditions spécifiques ne soient prévues sur l'étiquette: le vaccin lyophilisé doit être conservé et maintenu à une température de 2 à 8 °C et reconstitué immédiatement avant utilisation avec le diluant stérile fourni par le fabricant. Après reconstitution, la plupart des vaccins anti-amarils doivent être conservés sur de la glace, protégés de la lumière solaire et mis au rebut après 1 à 6 heures (se référer à la notice du fabricant pour plus de précisions) ou à la fin de la session de vaccination, selon le premier terme échu.

Conformément aux recommandations actuelles de l'OMS sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins anti-amarils vivants atténués,<sup>17</sup> les doses immunisantes recommandées chez les humains ne doivent pas être inférieures à 3,0 unités logarithmiques décimales internationales (UI).

Les vaccins anti-amarils sont administrés sous forme de dose unique (0,5 ml) et le fabricant recommande de les injecter par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Le site d'injection est habituellement choisi sur la face latérale de la partie supérieure du bras ou sur la face antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants.

### Immunogénicité et efficacité

Bien qu'aucun essai clinique d'efficacité sur l'homme n'ait été réalisée avec le vaccin anti-amaril, plusieurs observations attestent de son effet protecteur,<sup>18</sup> dont i) l'absence d'infection associée aux activités de laboratoire chez le personnel vacciné; ii) la constatation suite à l'utilisation initiale du vaccin au Brésil et dans d'autres pays d'Amérique du Sud que la FJ n'apparaît que chez des personnes non vaccinées; et iii) la disparition rapide des cas avec les campagnes de vaccination contre la FJ lancées lors des épidémies.

Il est rare que les individus en bonne santé ne parviennent pas à produire des anticorps neutralisants après la vaccination.<sup>19</sup> Des essais cliniques ont constaté que chez 80 à 100% des personnes vaccinées, des titres protecteurs d'anticorps neutralisants (LNI de

<sup>17</sup> *Requirements for yellow fever vaccine (Requirements for Biological Substances No. 3, revised 1995)*. Geneva, World Health Organization, 1998, WHO Technical report series 872. Available from [http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/yellow\\_fever/WHO\\_TRS\\_872\\_A2.pdf](http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/yellow_fever/WHO_TRS_872_A2.pdf); accessed June 2013.

<sup>18</sup> Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, US Department of Health and Human services, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, 2010, 59.

<sup>19</sup> Monath TP et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III, multicentre, double blind clinical trial. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002. 66 (5): 533–541.

<sup>17</sup> *Normes relatives au vaccin anti-amaril (Normes N° 3 pour les substances biologiques, révision 1995)*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998, Série de rapports techniques de l'OMS 872. Disponible à l'adresse: [http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/yellow\\_fever/WHO\\_TRS\\_872\\_A2.pdf](http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/yellow_fever/WHO_TRS_872_A2.pdf); consultées en juin 2013.

<sup>18</sup> Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, US Department of Health and Human services, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, 2010, 59.

<sup>19</sup> Monath TP et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III, multicentre, double blind clinical trial. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002. 66 (5): 533–541.



least 0.7) within 10 days and 99% do so within 30 days.

Protection appears to last at least 20–35 years and probably for life. A systematic review has identified 6 studies indicating that a high proportion of vaccine recipients (>90%) have detectable levels of serum neutralizing antibodies up to 20 years post YF vaccination.<sup>20</sup> In a study of antibody levels in US World War II veterans, it was found that >80% had neutralizing antibodies 30–35 years after a single dose of YF vaccine.

Since the introduction of YF vaccination in the 1930s, and following the administration of >540 million doses of vaccine since then, only 12 suspected cases of YF disease post vaccination have been identified.<sup>21</sup> Of the 12 cases, 3 lacked laboratory confirmation while 7 others had questionable or inadequate laboratory findings. Two individuals had been vaccinated within 2 weeks of developing symptoms, thus may not have had time to develop neutralizing antibodies. In both cases, nucleotide sequencing identified wild-type YF virus rather than vaccine virus.<sup>22</sup> All 12 cases involved vaccine recipients who developed symptoms within 5 years of vaccination, and were therefore highly unlikely to reflect secondary vaccine failures due to waning immunity.

Factors that have been associated with failure to respond immunologically to YF vaccine include HIV infection, pregnancy, and malnutrition. In a recent retrospective cohort study, 65 (83%) of 78 HIV-infected persons developed specific antibodies against YF virus in the first year after vaccination. This was significantly lower than levels seen in vaccinated persons without HIV infection (97%, 64/66).<sup>23</sup> An earlier study found that only 3 (17%) of 18 HIV-infected infants in low-income countries developed YF virus-specific neutralizing antibodies within 10 months of vaccination compared to 42 (74%) of 57 HIV-uninfected infants matched for age and nutritional status.<sup>24</sup> The mechanisms underlying the diminished immune response in HIV-infected persons are uncertain but appear to be correlated with HIV RNA levels and CD4 T-cell counts.<sup>25</sup> Further studies are needed to assess the relevance of these findings.

<sup>20</sup> Gotuzzo E. *Efficacy and duration of immunity following yellow fever vaccine: a systematic review on the need of yellow fever booster every 10 years*. Background paper prepared for the SAGE meeting of April 2013. (Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1\\_Background\\_Paper\\_Yellow\\_Fever\\_Vaccines.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf), accessed June 2013.)

<sup>21</sup> Grading of scientific evidence – Table 1. *Need for a yellow fever vaccine booster dose in immunocompetent individuals*. Available from [http://www.who.int/entity/immunization/position\\_papers/yellow\\_fever\\_duration\\_of\\_protection\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/yellow_fever_duration_of_protection_immunocompetent.pdf), accessed June 2013.

<sup>22</sup> de Filippis AM et al. Isolation and characterization of wild type yellow fever in cases temporally associated with 17DD vaccination during an outbreak of yellow fever in Brazil. *Vaccination*, 2004, 22: 1073–1078.

<sup>23</sup> Veit O et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(5): 659–666.

<sup>24</sup> Sibailly TS et al. Poor antibody response to yellow fever vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16: 1177–1179.

<sup>25</sup> Veit O et al. Yellow fever vaccination in HIV-infected patients. *HIV therapy*, 2010, 4,(1):17–26.

0,7 au moins) apparaissaient en l'espace de 10 jours et qu'au bout de 30 jours, 99% de ces personnes présentaient de tels titres.

La protection conférée semble durer au moins 20 à 35 ans et se prolonge probablement tout au long de la vie. Une revue systématique a identifié 6 études indiquant qu'une forte proportion des personnes ayant reçu le vaccin (>90%) présentaient des titres détectables d'anticorps neutralisants dans le sérum jusqu'à 20 ans après la vaccination contre la FJ.<sup>20</sup> Une étude a examiné les titres d'anticorps chez des vétérans américains de la deuxième guerre mondiale et constaté que >80% d'entre eux étaient porteurs d'anticorps neutralisants 30 à 35 ans après l'administration d'une dose unique de vaccin anti-amaril.

Depuis l'introduction de la vaccination contre la FJ dans les années 1930 et après l'administration de 540 millions de doses de ce vaccin, seuls 12 cas présumés de FJ maladie postvaccinale ont été repérés.<sup>21</sup> Sur les 12 cas mentionnés, 3 n'avaient pas été confirmés en laboratoire, tandis que pour 7 autres, les résultats analytiques étaient discutables ou insuffisants. Deux individus avaient été vaccinés dans les 2 semaines suivant l'apparition des symptômes et pouvaient donc ne pas avoir eu le temps de produire une réponse en anticorps neutralisants. Dans ces 2 cas, le séquençage nucléotidique a identifié le virus amaril de type sauvage et non le virus vaccinal.<sup>22</sup> Les 12 sujets vaccinés ont tous manifesté des symptômes dans les 5 ans suivant la vaccination et ne représentaient très probablement pas des échecs vaccinaux secondaires, dus à une disparition de l'immunité.

Parmi les facteurs associés à l'incapacité à produire une réponse immunitaire à la vaccination anti-amaril figurent l'infection par le VIH, la grossesse et la malnutrition. Dans une étude rétrospective de cohorte récente, 65 personnes infectées par le VIH sur 78 (83%) avaient généré des anticorps spécifiques contre le virus amaril dans la première année suivant la vaccination. Ce taux était significativement plus bas que celui observé chez les personnes vaccinées non infectées par le VIH (97%, 64/66).<sup>23</sup> Une étude plus ancienne avait observé que seuls 3 nourrissons infectés par le VIH et vivant dans des pays à faible revenu sur 18 (17%) produisaient des anticorps neutralisants spécifiques anti-FJ dans les 10 mois suivant la vaccination contre 42 nourrissons témoins non infectés par le VIH et appariés selon l'âge et l'état nutritionnel sur 57 (74%).<sup>24</sup> Les mécanismes à l'origine de la diminution de la réponse immunitaire chez les personnes infectées par le VIH sont mal connus, mais semblent corrélés à la concentration d'ARN du VIH et à la numération des cellules T CD4.<sup>25</sup> D'autres études seraient nécessaires pour évaluer la pertinence de ces résultats.

<sup>20</sup> Gotuzzo E. *Efficacy and duration of immunity following yellow fever vaccine: a systematic review on the need of yellow fever booster every 10 years*. Document de base préparé pour la réunion du SAGE d'avril 2013 (disponible à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1\\_Background\\_Paper\\_Yellow\\_Fever\\_Vaccines.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf), consultation en juin 2013).

<sup>21</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 1. *Nécessité pour les personnes immunocompétentes de recevoir une dose de rappel de vaccin anti-amaril*. Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/position\\_papers/yellow\\_fever\\_duration\\_of\\_protection\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/yellow_fever_duration_of_protection_immunocompetent.pdf), consulté en juin 2013.

<sup>22</sup> de Filippis AM et al. Isolation and characterization of wild type yellow fever in cases temporally associated with 17DD vaccination during an outbreak of yellow fever in Brazil. *Vaccination*, 2004, 22: 1073–1078.

<sup>23</sup> Veit O et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(5): 659–666.

<sup>24</sup> Sibailly TS et al. Poor antibody response to yellow fever vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16: 1177–1179.

<sup>25</sup> Veit O et al. Yellow fever vaccination in HIV-infected patients. *HIV therapy*, 2010, 4,(1):17–26.

The few studies investigating the immunogenicity of YF vaccination during pregnancy yielded variable results. A study of pregnant women vaccinated during a mass campaign in Nigeria in the 1990s found that only 39% of pregnant women seroconverted after receiving the vaccine during the third trimester.<sup>26</sup> However, a more recent study of 441 Brazilian women who were inadvertently vaccinated, most of them during the first trimester, found that 95% developed YF IgG antibodies.<sup>27</sup> These findings suggest that the proportion of vaccinated pregnant women who seroconvert is variable and may be related to the trimester during which they are vaccinated.

### Safety, co-administration with other vaccines and precautions

In clinical trials, mild adverse events, such as headache, myalgia, low-grade fever, discomfort at the injection site, pruritus, urticaria and rash were reported by 25% of vaccinees.<sup>28</sup> Female vaccinees report more local adverse events than males, while the incidence of systemic adverse events is higher in males. Serious adverse events following immunization (AEFI) with YF vaccine fall into 3 categories:

1. Immediate severe hypersensitivity or anaphylactic reactions. Anaphylactic reactions have been estimated to occur in 0.8 per 100 000 vaccinations, most commonly in people with allergies to eggs or gelatine.
2. YF vaccine-associated neurologic disease (YEL-AND), a group of neurologic conditions due to either direct viral invasion of the central nervous system by the vaccine virus resulting in meningitis or encephalitis, or to an autoimmune reaction resulting in conditions such as Guillain-Barre syndrome or acute disseminated encephalomyelitis.
3. YF vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) which is caused by replication and dissemination of the vaccine virus in a manner similar to the natural virus. YEL-AVD cases typically develop multi-organ system dysfunction or failure and >60% of cases have been fatal.

To date, all reported and published cases of YEL-AND and YEL-AVD have been described in primary vaccinees with a reported rate for YEL-AND of 0.25–0.8 per 100 000 vaccine doses and for YEL-AVD of 0.25 to 0.4 per 100 000 vaccine doses.<sup>28,29</sup> The association between serious AEFIs, like YEL-AVD, and primary vaccination may be due to the

Les quelques études examinant l'immunogénicité de la vaccination contre la FJ pendant la grossesse fournissent des résultats variables. Une étude menée chez des femmes enceintes vaccinées dans le cadre d'une campagne de vaccination de masse au Nigéria dans les années 1990 a relevé que 39% de ces femmes avaient subi une séroconversion après avoir reçu le vaccin au cours du troisième trimestre.<sup>26</sup> Cependant, une étude plus récente portant sur 441 femmes enceintes brésiliennes vaccinées par inadvertance, la plupart pendant le premier trimestre, a constaté que 95% d'entre elles avaient produit des anticorps IgG contre le virus amaril.<sup>27</sup> Ces résultats laissent à penser que le pourcentage de femmes enceintes vaccinées qui subit une séroconversion est variable et peut être lié au trimestre durant lequel elles ont été vaccinées.

### Innocuité, co-administration avec d'autres vaccins et précautions

Dans le cadre d'essais cliniques, des manifestations indésirables bénignes, telles que céphalées, myalgie, fièvre peu intense, gêne au niveau du point d'injection, prurit, urticaire et éruption cutanée, ont été rapportées par 25% des personnes vaccinées.<sup>28</sup> Les femmes recevant le vaccin signalent plus de manifestations indésirables locales que les hommes, tandis que l'incidence des événements indésirables systémiques est plus forte chez ces derniers. Les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) graves suite à l'administration du vaccin anti-amaril se répartissent en 3 catégories.

1. Les réactions d'hypersensibilité immédiates sévères ou réactions anaphylactiques. On estime la fréquence des réactions anaphylactiques à 0,8 pour 100 000 vaccinations et ces réactions apparaissent le plus souvent chez des personnes présentant une allergie à l'œuf ou à la gélatine.
2. Les maladies neurologiques associées au vaccin anti-amaril (YEL-AND): un groupe d'affections neurologiques dues à une invasion virale directe du système nerveux central par le virus vaccinal qui donne lieu à une méningite ou à une encéphalite, ou encore dues à une réaction auto-immune qui entraîne des pathologies telles que syndrome de Guillain-Barré ou encéphalomyélite disséminée aiguë.
3. Les maladies viscérotropes associées au vaccin anti-amaril (YEL-AVD), provoquées par la réplication et la dissémination du virus vaccinal selon des modalités analogues à celles du virus naturel. Les cas de YEL-AVD présentent habituellement un dysfonctionnement ou une insuffisance impliquant plusieurs organes ou systèmes et >60% d'entre eux sont mortels.

À ce jour, tous les cas notifiés et publiés de YEL-AND et de YEL-AVD ont été décrits chez des primo-vaccinés avec un taux rapporté pour les YEL-AND de 0,25–0,8 pour 100 000 doses vaccinales et pour les YEL-AVD de 0,25–0,4 pour 100 000 doses vaccinales.<sup>28,29</sup> L'association entre les MAPI graves comme les YEL-AVD et la vaccination primaire peut être due à la virémie que de nombreux

<sup>26</sup> Nasidi A et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 87(3):337–339.

<sup>27</sup> Suzano CE et al. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*, 2006, 24(9): 1421–1426.

<sup>28</sup> Lindsey NP et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*, 2008, 26(48):6077–6082.

<sup>29</sup> Khromava AY et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*, 2005, 23(25):3256–3263.

<sup>26</sup> Nasidi A et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 87(3):337–339.

<sup>27</sup> Suzano CE et al. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*, 2006, 24(9): 1421–1426.

<sup>28</sup> Lindsey NP et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*, 2008, 26(48):6077–6082.

<sup>29</sup> Khromava AY et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*, 2005, 23(25):3256–3263.

viraemia that many primary recipients experience following vaccination. Viraemia has not been documented in persons receiving a booster dose of YF vaccine.

The incidence of YEL-AND and YEL-AVD in YF endemic countries is largely unknown although recent post-marketing surveillance reports from Brazil have recorded incidence rates of 1.1 per 100 000 doses for YEL-AND and between 0.019–0.31 per 100 000 doses for YEL-AVD.<sup>30</sup> A report on adverse reactions during preventive mass YF vaccination campaigns in 8 West African countries carried out in 2007–2010 found lower rates of AEFI than those observed in studies of travellers.<sup>31</sup> In those 8 countries, the reporting rate for YEL-AND was 0.016 per 100 000 doses of vaccine administered, the YEL-AVD rate was 0.013 per 100 000 doses, and the hypersensitivity reaction rate was 0.029 per 100 000 doses.

Documentation of a high rate of YEL-AND in young infants during the 1960s led to institution of age <6 months as a contraindication for YF vaccination. The risk of YEL-AND is inversely proportional to age.<sup>20</sup> For this reason vaccination is not recommended for infants aged 6–8 months except during epidemics when the risk of YF virus transmission may be very high.

Reports suggesting a higher risk for AEFI in people >60 years used age-specific reporting rates (RRs) and reporting rate ratios (RRRs) as proxies for determining risk in older adults, along with a variety of case definitions. A WHO systematic review<sup>32, 33, 34</sup> found that the crude number of reported cases of YEL-AVD among people aged ≥60 was high ( $n=19$ ) compared to all the other age groups combined ( $n=22$ ). After applying the Brighton Classification for both diagnostic certainty criteria and causality to published studies on travellers, the re-calculated RRs remained highest among persons aged ≥70 years but were also significantly higher in people aged ≥60 years.

In only one published study, the age-specific RRs of YEL-AVD in an endemic country was calculated.<sup>30</sup> Although this study demonstrated a slightly higher RR of YEL-AVD among people aged ≥60 years than the average RR, the calculated RRR [RRR=2.57, 95% CI (0.57–8.54)] showed no significant difference for those aged ≥60 years compared to a reference population aged 15–59 years.

primo-vaccinés présentent après avoir reçu le vaccin. La présence d'une virémie n'a pas été attestée chez les personnes recevant une dose de rappel de vaccin antiamaril.

L'incidence des YEL-AND et des YEL-AVD dans les pays d'endémie de la FJ est très peu connue bien que des rapports de surveillance post-commercialisation récents émanant du Brésil aient enregistré des taux d'incidence de 1,1 pour 100 000 doses pour les YEL-AND et de 0,019 à 0,31 pour 100 000 doses pour les YEL-AVD.<sup>30</sup> Un rapport sur les réactions indésirables pendant les campagnes de vaccination de masse destinées à prévenir la FJ, menées de 2007 à 2010 dans 8 pays d'Afrique de l'Ouest, a relevé des taux plus faibles de MAPI que ceux observés dans des études portant sur des voyageurs.<sup>31</sup> Dans ces 8 pays, le taux rapporté de YEL-AND était de 0,016 pour 100 000 doses vaccinales administrées, le taux rapporté de YEL-AVD de 0,013 pour 100 000 doses et le taux de réactions d'hypersensibilité de 0,029 pour 100 000 doses.

L'enregistrement d'un taux élevé de YEL-AND chez les jeunes nourrissons pendant les années 1960 a conduit à la mise en place d'une contre-indication à la vaccination antiamarile pour les enfants < 6 mois. Le risque de YEL-AND est inversement proportionnel à l'âge.<sup>20</sup> C'est pourquoi la vaccination n'est pas recommandée chez les nourrissons de 6-8 mois, sauf en cas d'épidémie lorsque le risque de transmission du virus amaril peut être très élevé.

Des rapports suggérant un risque plus élevé de MAPI chez les individus de >60 ans ont fait appel aux taux de notification en fonction de l'âge et aux rapports de ces taux en tant qu'approximations pour déterminer le risque chez les adultes plus âgés, ainsi qu'à diverses définitions de cas. Une revue systématique de l'OMS<sup>32, 33, 34</sup> a constaté que le nombre brut de cas notifiés de YEL-AVD chez les personnes ≥60 ans était élevé ( $n = 19$ ) par rapport à celui relevé pour l'ensemble des autres tranches d'âge combinées ( $n = 22$ ). Après application de la classification de Brighton relative aux critères de certitude diagnostique et à la relation de causalité aux études publiées sur les voyageurs, les taux de notification recalculés restent importants chez les personnes ≥70 ans, mais sont aussi significativement plus élevés chez les personnes de ≥60.

Dans une seule étude publiée les auteurs ont calculé les taux de notification en fonction de l'âge des YEL-AVD dans un pays d'endémie.<sup>30</sup> Si cette étude met en évidence un taux de notification des YEL-AVD légèrement plus élevé que la moyenne chez les personnes ≥60 ans, le rapport des taux de notification calculé RTN (RTN = 2,57, IC à 95% = 0,57-8,54) ne présente pas de différence significative pour les personnes ≥60 ans par comparaison avec une population de référence (15-59 ans).

<sup>30</sup> de Menezes Martins R et al. *Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil*. *Procedia in Vaccinology*, 2010, 2:178–183.

<sup>31</sup> Breugelmans JG et al. *Reporting rates in mass campaigns* *Vaccine*, 2013, 31(14): 1819–1829.

<sup>32</sup> Rafferty, E et al. *Risk of yellow-fever vaccine associated viscerotropic disease among the elderly: systematic review*. Background document SAGE April 2013 meeting [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/4\\_Draft\\_article\\_YF-AVD\\_Elderly\\_19\\_Feb.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/4_Draft_article_YF-AVD_Elderly_19_Feb.pdf)

<sup>33</sup> Grading of scientific evidence – Table 2. *Yellow fever vaccination-associated viscerotropic disease in people aged ≥ 60 years living in endemic areas*. Available from [http://www.who.int/entity/immunization/position\\_papers/yellow\\_fever\\_viscerotropic\\_60\\_years\\_endemic\\_areas.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/yellow_fever_viscerotropic_60_years_endemic_areas.pdf), accessed June 2013.

<sup>34</sup> Grading of scientific evidence – Table 3. *Yellow fever vaccination-associated viscerotropic disease in people aged ≥ 60 years*. Available from [http://www.who.int/entity/immunization/position\\_papers/yellow\\_fever\\_viscerotropic\\_60\\_years\\_travellers.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/yellow_fever_viscerotropic_60_years_travellers.pdf), accessed June 2013.

<sup>30</sup> de Menezes Martins R et al. *Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil*. *Procedia in Vaccinology*, 2010, 2:178-183.

<sup>31</sup> Breugelmans JG et al. *Reporting rates in mass campaigns* *Vaccine*, 2013, 31(14): 1819-1829.

<sup>32</sup> Rafferty, E et al. *Risk of yellow-fever vaccine associated viscerotropic disease among the elderly: systematic review*. Document de base pour la réunion du SAGE d'avril 2013, voir: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/4\\_Draft\\_article\\_YF-AVD\\_Elderly\\_19\\_Feb.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/4_Draft_article_YF-AVD_Elderly_19_Feb.pdf)

<sup>33</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 2. *Fièvre jaune vaccinale (maladie viscérotrope) chez les personnes âgées de ≥60 ans vivant dans des zones d'endémie*. Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/position\\_papers/yellow\\_fever\\_viscerotropic\\_60\\_years\\_endemic\\_areas.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/yellow_fever_viscerotropic_60_years_endemic_areas.pdf), consulté en juin 2013.

<sup>34</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau 3. *Fièvre jaune vaccinale (maladie viscérotrope) chez les personnes âgées de ≥60 ans*. Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/position\\_papers/yellow\\_fever\\_viscerotropic\\_60\\_years\\_travellers.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/yellow_fever_viscerotropic_60_years_travellers.pdf), consulté en juin 2013.



More frequent viraemia, with higher YF vaccine RNA copy levels, has been observed in a recent study comparing older naive vaccine recipients with younger naive vaccine recipients. The older recipients also showed a delayed antibody response. The authors hypothesized that a slower antibody response and an increase in viraemia in older people may entail an increased risk of developing serious adverse effects.<sup>35</sup>

Limited data on the use of YF vaccination during pregnancy are available from several small studies where pregnant women were either inadvertently vaccinated or given the vaccine during outbreaks. Two recently published studies<sup>27, 36</sup> found no increased risk of major malformations or fetal death. These findings do not support an earlier study<sup>37</sup> that suggested a higher rate of spontaneous abortions among 39 pregnant women who received the vaccine [RR2.3, (95% CI 0.7–8.0)].

From the available data, there are no safety concerns with the co-administration of YF vaccine and the polio (live and inactivated), cholera, diphtheria, hepatitis A, hepatitis B, influenza, rubella, pertussis, tetanus, typhoid, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), cholera, measles, and mumps vaccines. However, the data have significant limitations: most studies were inadequately powered, many did not include all potential target populations, and none involved participants from special populations.

Immunogenicity is usually unaffected when YF vaccine is co-administered with other vaccines. The most notable exception was identified in a study of simultaneous administration of YF vaccine and the combined measles, mumps, and rubella vaccine (MMR) to children 12–23 months of age.<sup>38</sup> The study found a significant decrease in the seroconversion rates and geometric mean titres obtained against YF, mumps, and rubella when the vaccines were co-administered. No decreases were noted in the immune response to measles. Separating MMR and YF vaccine administration by 30 days mitigated the effect.

Some manufacturers recommend that injected cholera or typhoid vaccines should not be administered simultaneously with the YF vaccine. Manufacturers also list febrile illness, debilitation and pregnancy as contraindications but state that pregnant women may be vaccinated during epidemics at the direction of

Une autre étude récente a relevé plus fréquemment une virémie, avec un nombre plus élevé de copies de l'ARN du virus vaccinal, en comparant des personnes vaccinées âgées et des bénéficiaires plus jeunes de la vaccination anti-amarile qui, les uns comme les autres, n'avaient jamais reçu cette vaccination auparavant. Les personnes vaccinées plus âgées ont aussi présenté une réponse en anticorps différée. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le développement plus lent de la réponse en anticorps et l'augmentation de la virémie chez les personnes âgées pouvaient entraîner un risque accru d'effet indésirable grave.<sup>35</sup>

On dispose de données limitées sur l'utilisation de la vaccination anti-amarile pendant la grossesse, qui proviennent de plusieurs petites études portant sur des femmes enceintes vaccinées par inadvertance ou ayant reçu le vaccin dans le cadre d'une flambée. Deux de ces études récemment publiées,<sup>27, 36</sup> n'ont relevé aucune augmentation du risque de malformation majeure ou de décès foetal. Ces résultats ne corroborent pas ceux d'une étude antérieure<sup>37</sup> suggérant un taux plus élevé d'avortement spontané parmi 39 femmes enceintes ayant reçu le vaccin [risque relatif: 2,3, IC à 95% = 0,7-8,0].

D'après les données disponibles, la co-administration du vaccin anti-amaril et du vaccin antipoliomyélique (vivant ou inactivé), anticholérique, antidiphthérique, anti-hépatite A, anti-hépatite B, antigrippal, antityphoïdique, antirubéoleux, anticoquelucheux, antitétanique, antirougeoleux ou anti-ourlien ou encore du bacille Calmette-Guérin (BCG), ne pose pas de problème de sécurité. Cependant, ces données sont d'une valeur limitée. La plupart des études concernées n'avaient pas une puissance suffisante, nombre d'entre elles ne couvraient pas toutes les populations cibles potentielles et aucune ne portait sur des sujets appartenant à des populations spéciales.

L'immunogénicité n'est habituellement pas affectée lorsque le vaccin anti-amaril est administré en même temps que d'autres vaccins. L'exception la plus notable à cette généralité a été fournie par une étude examinant l'administration simultanée du vaccin anti-amaril et du vaccin combiné antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux (ROR) à des enfants de 12 à 23 mois.<sup>38</sup> Cette étude a constaté une baisse significative des taux de séroconversion et des moyennes géométriques des titres d'anticorps produits contre la FJ, les oreillons et la rubéole lorsque les vaccins étaient co-administrés. Aucune diminution de la réponse immunitaire contre la rougeole n'a été notée. L'administration séparée, avec un intervalle de 30 jours, des vaccins ROR et anti-amaril a atténué cet effet.

Certains fabricants recommandent de ne pas administrer simultanément le vaccin anticholérique ou antityphoïdique injecté et le vaccin anti-amaril. Ils mentionnent aussi les maladies fébriles, les états d'affaiblissement profond et la grossesse comme des contre-indications à la vaccination anti-amarile, mais déclarent que les femmes enceintes peuvent être vaccinées pendant les épi-

<sup>35</sup> Roukens AH et al. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: A prospective controlled cohort study. *PLoS One*, 2011, 6(12): e27753.

<sup>36</sup> Cavalcanti DP, et al. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Tropical Medicine & International Health*, 2007;12:833-837

<sup>37</sup> Nishioka Sde A et al. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Tropical Medicine & International Health*, 1998,3 (1): 29–33.

<sup>38</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles mumps and rubella. *Vaccine*, 2011, 29( 3): 6327–6334.

<sup>35</sup> Roukens AH et al. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: A prospective controlled cohort study. *PLoS One*, 2011, 6(12): e27753.

<sup>36</sup> Cavalcanti DP, et al. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Tropical Medicine & International Health*, 2007;12:833-837

<sup>37</sup> Nishioka Sde A et al. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Tropical Medicine & International Health*, 1998,3 (1): 29–33.

<sup>38</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles mumps and rubella. *Vaccine*, 2011, 29( 3): 6327–6334.



local health authorities. (See WHO position below on the use of YF vaccine during pregnancy and breast-feeding.)

### Cost – effectiveness

A 1970s risk–benefit analysis of preventive YF immunization versus vaccination for outbreak control concluded that emergency mass immunization was a less costly strategy than preventive immunization and some countries applied this approach at that time.<sup>39</sup> A later study,<sup>40</sup> investigating the cost-effectiveness of introducing YF vaccine into Nigeria's immunization programme, estimated that after 15–18 years, routine immunization would be 7- to 8-fold more efficient than emergency outbreak control in preventing cases and deaths.

A cost–effectiveness analysis covering 23 African countries at risk of YF, carried out to inform the development of the YF vaccine stockpile<sup>41</sup> in 2005, found that adding preventive campaigns to complement routine YF immunization programmes is cost-effective, especially if the countries at highest risk are the focus of such prevention campaigns. The major cost drivers are human resources, programme management, social mobilization and transportation rather than price of the vaccine itself.

### WHO position

#### General goal and strategy for the use of YF vaccine

Yellow fever vaccination is carried out for 3 reasons: to protect populations living in areas subject to endemic and epidemic disease; to protect travellers visiting these areas; and to prevent international spread by minimizing the risk of importation of the virus by viraemic travellers.<sup>42</sup>

A single dose of YF vaccine is sufficient to confer sustained life-long protective immunity against YF disease; a booster dose is not necessary. In view of the ongoing transmission of YF virus, and the proven efficacy and safety of YF vaccination, WHO recommends that all endemic countries should introduce YF vaccine into their routine immunization programmes.

<sup>39</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles mumps and rubella. *Vaccine*, 2011, 29(3): 6327–6334.

<sup>40</sup> Brès P. Benefit versus actors in immunization against yellow fever. *Developments in Biological Standardization*, 1979, 43:297–304.

<sup>41</sup> Monath TP, Nasidi A. Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 48(2): 274–299.

<sup>42</sup> *Yellow Fever Stockpile Investment Case*. Submitted by the Yellow Fever Task Force to the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) in December 2005.

<sup>43</sup> The International Health Regulations provide that countries seeking to avoid the importation of the virus may require international travellers arriving from endemic regions to provide proof of vaccination against yellow fever by means of an international certificate of vaccination or prophylaxis. Further detail is available at: <http://www.who.int/ihr/en/>. The provisions for the period of validity of the certificate, currently set at 10 years, will be adjusted to take account of the latest expert opinion that immunity is lifelong. At this time, travellers need to be aware that an international certificate of vaccination indicating vaccination within the last 10 years may still be required as a condition of entry in some countries.

démies sous la direction des autorités sanitaires locales (voir la position de l'OMS concernant l'utilisation du vaccin pendant la grossesse et l'allaitement ci-après).

### Rapport coût/efficacité

Une analyse risque/bénéfice réalisée dans les années 1970 de la vaccination anti-amaril préventive par comparaison avec la vaccination effectuée pour lutter contre une flambée a conclu que la vaccination de masse en situation d'urgence était une stratégie moins coûteuse que la vaccination préventive et certains pays appliquaient cette stratégie à l'époque.<sup>39</sup> Une étude ultérieure,<sup>40</sup> examinant le rapport coût/efficacité de l'introduction du vaccin anti-amaril dans le programme de vaccination du Nigéria, a estimé qu'au-delà de 15-18 ans, la vaccination systématique serait 7 à 8 fois plus efficace que celle pratiquée en situation d'urgence pour lutter contre une flambée, dans la prévention des cas et des décès.

Une analyse coût/efficacité couvrant 23 pays africains exposés au risque de FJ et visant à fournir des informations utiles à la constitution d'un stock de vaccin anti-amaril<sup>41</sup> en 2005 a constaté que compléter les programmes de vaccination systématique comprenant le vaccin anti-amaril par des campagnes de vaccination préventives contre la FJ était une intervention d'un bon rapport coût/efficacité, en particulier si ces campagnes de prévention étaient axées sur les pays les plus à risque. Les principaux déterminants du coût de cette intervention sont les ressources humaines, la gestion des programmes, la mobilisation sociale et le transport, plutôt que le prix du vaccin en lui-même.

### Position de l'OMS

#### Objectif général et stratégie pour l'utilisation du vaccin anti-amaril

La vaccination contre la FJ est réalisée pour 3 raisons: protéger les populations vivant dans des zones où cette maladie sévit à l'état endémique ou épidémique; protéger les voyageurs se rendant dans ces zones; et prévenir la propagation internationale en minimisant le risque d'importation du virus par des voyageurs virémiques.<sup>42</sup>

Une dose unique de vaccin anti-amaril suffit pour conférer une immunité protectrice contre la FJ maladie tout au long de la vie; l'administration d'une dose de rappel n'est pas nécessaire. Compte tenu de la transmission en cours du virus amaril, ainsi que de l'efficacité et de l'innocuité prouvées de la vaccination contre ce virus, l'OMS recommande à tous les pays d'endémie d'introduire le vaccin contre la FJ dans leurs programmes de vaccination.

<sup>39</sup> Nascimento Silva JR et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles mumps and rubella. *Vaccine*, 2011, 29(3): 6327–6334.

<sup>40</sup> Brès P. Benefit versus risk factors in immunization against yellow fever. *Developments in Biological Standardization*, 1979, 43:297–304.

<sup>41</sup> Monath TP, Nasidi A. Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 48(2): 274–299.

<sup>42</sup> *Yellow Fever Stockpile Investment Case*. Soumis par le groupe de travail spécial sur la fièvre jaune à l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) en décembre 2005.

<sup>43</sup> Le Règlement sanitaire international stipule que les pays cherchant à éviter l'importation du virus amaril peuvent exiger des voyageurs internationaux arrivant de régions d'endémie qu'ils fournissent la preuve, au moyen d'un certificat international, de leur vaccination ou de l'administration d'une prophylaxie contre la fièvre jaune. Pour plus de précisions, se référer à l'adresse: <http://www.who.int/ihr/fr/>. Les dispositions relatives à la période de validité du certificat, actuellement fixée à 10 ans, seront ajustées pour prendre en compte l'opinion des experts la plus récente selon laquelle l'immunité perdure tout au long de la vie. Actuellement, les voyageurs doivent savoir qu'un certificat international attestant d'une vaccination au cours des 10 dernières années est encore exigé comme condition d'entrée dans certains pays.

## Schedules

*Endemic countries.* It is recommended that the YF vaccine be given to children at age 9–12 months at the same time as the measles vaccine in YF-endemic countries. All countries with areas at risk of YF disease should establish timelines for the introduction of YF vaccine into their immunization programmes. In addition, preventive mass vaccination campaigns are recommended for inhabitants of areas at risk of YF where there is low vaccination coverage. Vaccination should be provided to everyone aged  $\geq 9$  months in any area with reported cases. Vaccine supply issues need to be considered when planning vaccination campaigns.

*Travellers.* Vaccine should be offered to all unvaccinated travellers aged  $\geq 9$  months, travelling to and from at-risk areas, unless they belong to the group of individuals for whom YF vaccination is contraindicated.

## Special populations, contraindications and precautions

YF vaccine may be offered to asymptomatic HIV-infected persons with CD4 T-cell counts  $\geq 200$  cells/mm<sup>3</sup>. Although there are limited data on safety and immunogenicity of YF vaccine when used in HIV-infected children, YF vaccine may be administered to all clinically well children. HIV testing is not a prerequisite for vaccination.

Noting that YF is a live vaccine, a risk-benefit assessment should be undertaken for all pregnant and lactating women. In areas where YF is endemic, or during outbreaks, the benefits of YF vaccination are likely to far outweigh the risk of potential transmission of vaccine virus to the fetus or infant. Pregnant women and nursing mothers should be counselled on the potential benefits and risks of vaccination so that they may make an informed decision about vaccination. Lactating women should be advised that the benefits of breastfeeding far outweigh alternatives.

Vaccination is recommended, if indicated, for pregnant or breastfeeding women travelling to endemic areas when such travel cannot be avoided or postponed.

The vaccine is contraindicated in children aged  $< 6$  months and is not recommended for those aged 6–8 months, except during epidemics when the risk of infection with the YF virus may be very high. Other contraindications for YF vaccination are severe hypersensitivity to egg antigens and severe immunodeficiency. Conditions and treatments considered severely immunocompromising include: primary immunodeficiencies, thymus disorder, symptomatic HIV infection or CD4 T-cell values  $< 200$  per mm<sup>3</sup>, malignant neoplasm treated with chemotherapy, recent haematopoietic stem cell transplantation, drugs with known immunosuppressive or immunomodulatory properties (e.g. high-

## Calendriers

*Pays d'endémie.* Dans les pays d'endémie de la FJ, il est recommandé d'administrer le vaccin anti-amaril aux enfants entre 9 et 12 mois, en même temps que la vaccination antirougeoleuse. Tous les pays comportant des zones soumises au risque de FJ maladie doivent établir un calendrier pour l'introduction du vaccin anti-amaril dans leurs programmes de vaccination. En outre, des campagnes de vaccination de masse préventives sont recommandées pour les habitants des zones à risque de FJ lorsque la couverture vaccinale y est faible. Dans les zones où des cas sont notifiés, tout individu âgé de  $\geq 9$  mois doit être vacciné. Les problèmes liés à l'approvisionnement en vaccins doivent être envisagés lors de la planification des campagnes de vaccination.

*Voyageurs.* Le vaccin anti-amaril doit être proposé à tous les voyageurs non vaccinés de  $\geq 9$  mois se rendant dans une zone à risque ou quittant une telle zone, à moins qu'ils n'appartiennent à une catégorie d'individus pour laquelle cette vaccination est contre-indiquée.

## Populations spéciales, contre-indications et précautions

Le vaccin anti-amaril peut être proposé aux personnes infectées par le VIH asymptomatiques dont la numération des cellules T CD4 est  $\geq 200$ /mm<sup>3</sup>. Bien que les données disponibles sur l'innocuité et l'immunogénicité de ce vaccin chez des enfants infectés par le VIH soient limitées, il peut être administré à tous les enfants dont l'état clinique est jugé satisfaisant. Le dépistage du VIH n'est pas obligatoire avant de procéder à la vaccination.

Sachant que le vaccin anti-amaril est un vaccin vivant, il convient d'effectuer une évaluation risque/bénéfice pour les femmes enceintes et allaitantes. Dans les zones d'endémie de la fièvre jaune ou pendant les flambées, il est probable que les bénéfices de la vaccination anti-amarile outrepasseront de loin le risque de transmission potentielle du virus vaccinal au fœtus ou au nourrisson. Il convient donc de fournir des conseils aux femmes enceintes et aux mères allaitantes sur les bénéfices et les risques potentiels de la vaccination de manière à ce qu'elles puissent prendre des décisions éclairées au sujet de celle-ci. Il convient d'avertir les femmes nourrissant leur enfant au sein que les bénéfices de l'allaitement dépassent de loin ceux des autres options.

Sous réserve qu'elle soit indiquée, la vaccination est recommandée pour les femmes enceintes ou allaitantes qui vont se rendre dans des zones d'endémie lorsque ce voyage ne peut être évité ou différé.

La vaccination anti-amarile est contre-indiquée chez les enfants de  $< 6$  mois et n'est pas recommandée chez ceux de 6 à 8 mois, sauf en cas d'épidémie lorsque le risque d'infection par le virus de la FJ est très élevé. Les autres contre-indications pour cette vaccination sont l'hypersensibilité sévère aux antigènes de l'œuf et l'immunodéficience sévère. Les affections et les traitements considérés comme entraînant une immunodépression sévère incluent les immunodéficiences primaires, les troubles thymiques, la présence d'une infection à VIH symptomatique ou d'une numération des lymphocytes T CD4  $< 200$ /mm<sup>3</sup>, les néoplasmes malins traités par chimiothérapie, les greffes récentes de cellules souches hématopoïétiques, la prise de médicaments possédant des propriétés immunosuppressives ou immunomodulatoires (corti-

dose systemic corticosteroids, alkylating drugs, antineoplastic agents, TNF- $\alpha$  inhibitors, IL-1 blocking agent, or other monoclonal antibodies targeting immune cells), and current or recent radiation therapies targeting immune cells.

While the risk of adverse effects is higher in persons aged  $\geq 60$  years, the overall risk remains low. Based on currently available data, caution is recommended in vaccinating persons  $\geq 60$  years of age against YF. A risk-benefit assessment for YF vaccination should be performed for any person  $\geq 60$  years of age who has not been vaccinated and for whom the vaccine is recommended. The risk assessment should take into account the risk of acquiring YF disease (e.g. location, season, duration of exposure, occupational and recreational activities, and local rate of virus transmission in the potential area of exposure) versus the risk of a potential adverse event following immunization (e.g. age, underlying medical conditions, medications).

YF vaccine may be administered simultaneously with other vaccines. As a general rule, any live vaccine may be given either simultaneously or at an interval of 4 weeks. Oral polio vaccine may be given at any time in relation to YF vaccination.

### **Surveillance and research priorities**

YF control strategies should include sound epidemiologic surveillance for both YF disease and possible adverse events following immunization. Surveillance in endemic countries and clinical studies should be used to identify specific risk groups (such as infants or HIV-infected patients) which might, hypothetically, benefit from a second dose or booster dose. Surveillance should be strengthened and supported by appropriate diagnostic facilities.

Research is needed to provide additional data on the safety and immunogenicity of YF vaccine, including persistence of immunity in HIV-positive adults and children with CD4 T-cell values  $>200$  per  $\text{mm}^3$ . Well designed and adequately powered studies are needed to assess co-administration of YF vaccine with other live vaccines, including MMR, and to assess safety and immunogenicity of YF vaccine in pregnant women and in people aged  $\geq 60$  years. ■

coïdes systémiques à hautes doses, médicaments alkylants, antimétabolites, inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , agent bloquant l'IL-1 ou autres anticorps monoclonaux visant les cellules immunitaires) et l'exposition actuelle ou récente à une radiothérapie visant les cellules immunitaires.

Si le risque d'effet indésirable est plus grand chez les personnes de  $\geq 60$  ans, le risque global reste faible. Au vu des données actuellement disponibles, la prudence est recommandée lorsqu'on vaccine des personnes  $\geq 60$  ans contre la FJ. Une évaluation risque/bénéfice de la vaccination anti-amaril doit être effectuée pour toute personne appartenant à cette tranche d'âge non vaccinée auparavant et dont la vaccination est recommandée. L'évaluation des risques doit prendre en compte le risque de contracter la FJ maladie (en fonction des paramètres: lieu, saison, durée de l'exposition, activités professionnelles et récréatives et taux local de transmission du virus dans la zone d'exposition potentielle, par exemple) en comparaison du risque de MAPI potentielle (compte tenu de l'âge, des pathologies sous-jacentes ou des médications, par exemple).

La vaccination anti-amaril peut être administrée en même temps que d'autres vaccins. En règle générale, tout vaccin vivant peut être administré simultanément ou avec un intervalle de 4 semaines. Le vaccin antipoliomyélitique oral est administrable à un moment quelconque par rapport à la vaccination anti-amaril.

### **Surveillance et priorités de la recherche**

Les stratégies de lutte contre la FJ devront inclure une surveillance épidémiologique rigoureuse de la FJ maladie et des MAPI potentielles. Dans les pays d'endémie et les études cliniques, on fera appel à cette surveillance pour identifier des groupes à risque spécifiques (nourrissons ou personnes infectées par le VIH, notamment) qui pourraient hypothétiquement bénéficier d'une seconde dose ou d'une dose de rappel. Cette surveillance doit être renforcée et appuyée par des installations de diagnostic appropriées.

Des travaux de recherche sont nécessaires pour fournir des données supplémentaires sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin anti-amaril, et notamment sur la persistance de l'immunité chez les adultes et les enfants porteurs du VIH dont la numération des cellules T CD4 est  $>200/\text{mm}^3$ . Des études bien conçues et d'une puissance suffisante sont aussi nécessaires pour évaluer la co-administration du vaccin anti-amaril avec d'autres vaccins vivants, dont le ROR, et pour apprécier l'innocuité et l'immunogénicité du premier chez les femmes enceintes et les personnes  $\geq 60$  ans. ■

## WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/</a>	Grippe aviaire
Buruli ulcer	<a href="http://www.who.int/buruli/en/">http://www.who.int/buruli/en/</a>	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	<a href="http://www.who.int/child_adolescent_health/en/">http://www.who.int/child_adolescent_health/en/</a>	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	<a href="http://www.who.int/cholera/en/">http://www.who.int/cholera/en/</a>	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	<a href="http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/">http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/</a>	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	<a href="http://www.who.int/csr/en/">http://www.who.int/csr/en/</a>	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-news/">http://www.who.int/infectious-disease-news/</a>	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	<a href="http://www.filaria.org">http://www.filaria.org</a>	Filariose
Geographical information systems (GIS)	<a href="http://gamapserver.who.int/mapLibrary/">http://gamapserver.who.int/mapLibrary/</a>	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	<a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	<a href="http://www.who.int/topics/en">http://www.who.int/topics/en</a>	La santé de A à Z
Influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>	Grippe
Influenza network (FluNet)	<a href="http://who.int/flunet">http://who.int/flunet</a>	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	<a href="http://www.who.int/ihr/en/">http://www.who.int/ihr/en/</a>	Règlement sanitaire international
International travel and health	<a href="http://www.who.int/ith/en/">http://www.who.int/ith/en/</a>	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	<a href="http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/">http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/</a>	Parasites intestinaux
Leishmaniasis	<a href="http://www.who.int/leishmaniasis/en">http://www.who.int/leishmaniasis/en</a>	Leishmaniose
Leprosy	<a href="http://www.who.int/lep/en">http://www.who.int/lep/en</a>	Lèpre
Lymphatic filariasis	<a href="http://www.who.int/lymphatic_filaria/en/">http://www.who.int/lymphatic_filaria/en/</a>	Filariose lymphatique
Malaria	<a href="http://www.who.int/malaria/en">http://www.who.int/malaria/en</a>	Paludisme
Neglected tropical diseases	<a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	<a href="http://www.who.int/csr/don/en">http://www.who.int/csr/don/en</a>	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	<a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	<a href="http://www.who.int/rabies/en">http://www.who.int/rabies/en</a>	Réseau rage (RABNET)
Report on infectious diseases	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-report/">http://www.who.int/infectious-disease-report/</a>	Rapport sur les maladies infectieuses
Global Foodborne Infections Network (GFN)	<a href="http://www.who.int/gfn/en">http://www.who.int/gfn/en</a>	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	<a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en</a>	Variole
Schistosomiasis	<a href="http://www.who.int/schistosomiasis/en/">http://www.who.int/schistosomiasis/en/</a>	Schistosomiase
Tropical disease research	<a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	<a href="http://www.who.int/tb/en">http://www.who.int/tb/en</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	<a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	<a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	<a href="http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html">http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html</a>	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	<a href="http://www.who.int/whopes/en">http://www.who.int/whopes/en</a>	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	<a href="http://wmc.who.int/">http://wmc.who.int/</a>	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	<a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/</a>	Fièvre jaune