

taine a confirmé en 2006 l'implantation de ce vecteur dans les départements des Alpes-Maritimes et de Haute-Corse. Aussi, un plan national anti-dissémination du chikungunya et de la dengue a été décidé en 2006 par le ministère chargé de la Santé, reposant sur le renforcement de la surveillance entomologique et épidémiologique. Ainsi, le chikungunya et la dengue ont été inscrits sur la liste des maladies à déclaration obligatoire sur décision du ministre chargé de la Santé, à compter du 7 juillet 2006.

Le risque d'implantation du chikungunya et de la dengue en métropole à partir de voyageurs est réel. Cependant, cette étude ne permet pas de quantifier ce risque, dans la mesure où la proportion de personnes virémiques lors de leur retour en France métropolitaine reste inconnue, même si une estimation a été récemment réalisée pour le chikungunya [6]. En raison de l'implantation d'*Ae-*

des albopictus dans le sud de l'Europe et de la France et à la lumière du débat actuel concernant un probable réchauffement climatique, le risque d'importation voire de transmission autochtone de ces virus constitue actuellement une réelle préoccupation.

Cette étude montre que le risque pour les voyageurs français vis-à-vis de ces deux arboviroses est loin d'être négligeable et dépend à la fois des destinations des voyageurs et de l'intensité de la circulation de ces virus dans les zones concernées. Dans la mesure où il n'existe actuellement ni vaccin ni traitement curatif pour ces pathologies, il convient d'insister sur les mesures de protection individuelle pour les voyageurs se rendant dans les zones de circulation de ces virus. Des études complémentaires, permettant d'évaluer l'impact et la gravité des cas importés de chikungunya et de dengue sont en cours.

Remerciements

Ministère du Tourisme : département de la stratégie, prospective, de l'évaluation et des statistiques.

Références

- [1] Schuffenecker I, Itenm2 I, Michault3 A and col. Genome Microevolution of Chikungunya Viruses Causing the Indian Ocean Outbreak. *PLoS Medicine* Vol. 3, No. 7, e263 doi: 10.1371/journal.pmed.0030263.
- [2] Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic fever. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Pathogens, Principles and Practice*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier - Churchill Livingstone; 2006. p. 813-22.
- [3] Pan American Health Organisation: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2006.htm>
- [4] Bulletin d'alerte et de surveillance aux Antilles Guyane, numéros thématiques dengue (www.martinique.sante.gouv.fr).
- [5] Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Jelinek T et al for the European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases: Severe Dengue Virus Infection in Travelers: Risk Factors and Laboratory Indicators. *J Inf Dis* 2007; 195 (15 April 2007).
- [6] Lambert J, Couturier E, Vaillant V: Infection à chikungunya, Étude descriptive des cas importés en France métropolitaine, 2005-2006. Rapport InVS (www.invs.sante.fr).

Fièvre jaune, épidémiologie et prévention vaccinale du voyageur

Fabrice Legros (fabrice.legros@bhdh.jussieu.fr)¹, Jean-Philippe Leroy¹, Nathalie Massy², Jean-François Saluzzo³, Ludovic de Gentile¹, Dirk Teuwen³

1 / Société de médecine des voyages, Paris, France 2 / Centre régional de pharmacovigilance, Rouen, France 3 / Sanofi-Pasteur, Lyon, France

Résumé / Abstract

Une mise au point sur l'épidémiologie de la Fièvre Jaune et les effets indésirables graves pouvant survenir après vaccination est présentée. La Fièvre Jaune est actuellement une maladie en expansion évoluant par flambées épidémiques en Afrique et en Amérique latine, avec une tendance à l'urbanisation. Les principaux paramètres épidémiologiques de la maladie sont rappelés. En l'absence de thérapeutique spécifique, la vaccination, parfaitement tolérée dans l'immense majorité des cas, reste la seule protection efficace. Cette vaccination, régie par le Règlement Sanitaire International, est valable pour une durée de 10 ans.

Une synthèse des caractéristiques des effets neurotropes et viscérotropes à l'origine de manifestations rares mais parfois mortelles est présentée. Il n'a pas été démontré de lien entre ces effets et la souche 17D. Les facteurs de risque identifiés à ce jour sont l'âge et les dysfonctionnements du thymus. Au total l'analyse bénéfice risque reste très favorable à la vaccination mais la décision de vaccination, notamment pour les sujets de plus de 60 ans, devrait être argumentée en fonction des caractéristiques du séjour projeté et des contraintes réglementaires. Les recherches doivent être poursuivies pour appréhender les mécanismes immunitaires liés à l'hôte qui sont impliqués.

Yellow fever: epidemiology and vaccination for travelers

The epidemiology of the yellow fever and serious adverse events following yellow fever vaccination are reviewed. Yellow fever is currently a disease in full expansion, with epidemic outbreaks in Africa and in Latin America and with a tendency to urbanization. The most important epidemiological features of the disease are summarized. In the absence of a specific therapy, yellow fever vaccination remains the only effective protection against the disease and is perfectly tolerated in the majority of people. The vaccination, governed by the International Health Regulations, is valid for a period of 10 years. Characteristics of neurotropic and viscerotropic diseases, although rare with a sometimes fatal outcome, are summarized. No cause and effect between the adverse events and the 17D vaccine strain has been established. Risk factors are the age and the history of thymus disease. Overall, the benefit risk ratio remains in favor of vaccination, however, the decision to vaccinate, namely for subjects over 60 years of age, should always be evaluated depending on the planned journey and the regulatory requirement. Further research investigations are required to improve the knowledge of the host immune response considered to be at the origin of these adverse events.

Mots clés / Key words

Fièvre jaune, épidémiologie, vaccin amaril, effets indésirables graves post vaccinaux, bénéfice risque, voyageur / Yellow fever, epidemiology, yellow fever vaccine, serious adverse effects, risk-benefit, traveler

Introduction

La fièvre jaune (FJ) est une maladie soumise au Règlement sanitaire international (RSI). Les zones d'endémie sont publiées par l'Organisation mondiale de la santé qui spécifie également les épidémies. Une récente harmonisation européenne de l'Autorisation de mise sur le marché du vaccin amaril disponible en France a conduit à des modifications du Résumé des caractéristiques produit.

Dans ces conditions, il a paru pertinent de présenter un point sur l'épidémiologie de cette maladie et de sa prévention par la vaccination.

Maladie

La FJ est une infection s'exprimant sous diverses formes allant de tableaux frustes infra-cliniques à une maladie systémique avec fièvre, ictère, syndrome hémorragique et insuffisance rénale. La létalité varie de 20 à 60 %. La diversité clinique, la

réponse immune et les facteurs génétiques propres à l'hôte ont été peu étudiés. La virémie d'une durée de trois à six jours atteint son maximum 2 à 3 jours après le début des symptômes cliniques mais persiste plus longtemps chez les patients qui décèdent.

On décrit classiquement trois phases cliniques :
- une 1^{re} période d'allure toxique associant virémie et symptômes généraux à type de fièvre, malaise, myalgies, nausées, vomissements, irritabilité, vertiges.

Biologiquement une leucopénie inaugurale et une élévation des enzymes hépatiques précèdent l'ictère ;
 - une 2^e phase d'amélioration des symptômes, avec défervescence fébrile au cours de laquelle certains patients guérissent sans développer la phase ictérique ;
 - une 3^e phase qui concerne environ 15 à 20 % des malades et se caractérise par une nouvelle poussée fébrile associée à des nausées-vomissements et à un syndrome hémorragique. Une élévation importante des transaminases, une thrombocytopénie majeure et des défaillances multiviscérales témoignent de la gravité de la maladie. Les anticorps anti-amariils apparaissent progressivement après la chute de la virémie.

Les âges extrêmes de la vie constituent un facteur aggravant de sévérité et de létalité.

Épidémiologie

Le virus de la FJ est un flavivirus à ARN monocaténaire transmis par la piqûre de moustiques infectés. Le cycle naturel, selvatique, s'effectue entre les primates et les vecteurs. L'homme s'interpose dans ce cycle zoonotique à l'écotone qui constitue la zone d'émergence. La transmission verticale a été démontrée *in natura*, chez les *Aedes* [1].

L'épidémiologie de cette arbovirose est liée à la distribution géographique de ses vecteurs : *Haemagogus sp* en Amérique Latine et *Aedes sp* en Afrique et aux comportements humains.

Les disparités épidémiologiques entre les deux continents sont liées à :

- l'implication des *Aedes* en Afrique, dont l'anthropophilie favorise la transmission interhumaine alors que la maladie reste principalement zoonotique entre primates et *Haemagogus* en Amérique latine ;
- une meilleure couverture vaccinale en Amérique latine.

Une évaluation épidémiologique détaillée et actualisée de la FJ est difficile. Les cartes de répartition disponibles sont basées sur des données d'enquêtes rétrospectives de séroprévalence, dont la cohérence est perturbée par le taux d'immunité post vaccinale et par les réactions croisées liées à d'autres flavivirus hétérologues.

La transmission en Afrique se maintient du fait d'une densité importante de vecteurs au sein de zones fortement anthropisées pour lesquelles la couverture vaccinale de la population est inexistante ou insuffisante.

La politique vaccinale est différente d'un pays à un autre. Certains pays africains ont inclus ce vaccin dans le programme élargi de vaccination, cependant la couverture globale reste encore insatisfaisante en 2007. En 2005, huit pays (Cameroun, Burkina Faso, Côte-d'Ivoire, Guinée, Ghana, Mali, Sénégal, Soudan) ont signalé des cas biologiquement confirmés, prédominants entre juin et janvier avec des flambées épidémiques de septembre à décembre, dont les taux de létalité allaient de 20 à 100 %. Le mécanisme de ces résurgences épidémiques est mal connu mais l'allongement de la saison des pluies pourrait être un facteur favorisant. En 2007, après 20 ans de silence épidémique, des cas confirmés au Togo, ont donné lieu à une vaste campagne de vaccination dans la population des sujets de neuf mois et plus.

La transmission en Amérique latine se situe à un bien moindre niveau, du fait notamment d'une vaccination renforcée lors des épidémies. Cependant des foyers récents ont été observés au Brésil, en Bolivie, en Colombie, au Pérou et au Venezuela. La politique vaccinale en vigueur au Brésil recom-

mande la vaccination à partir de neuf mois pour tous les résidents des états endémiques : Acre, Amapá, Amazonas, Goiás, Maranhão, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, et District Federal, ainsi que pour les personnes appelées à effectuer des déplacements inter-états. Les zones de transition et celles présentant un risque potentiel (certaines villes des états de Piauí, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul et Espírito Santo) sont également concernées.

En Amérique latine, la FJ évoluant par bouffées, le risque potentiel est 10 fois moindre qu'en Afrique où l'on observe des flambées épidémiques de grande ampleur avec un taux d'attaque 30 fois plus élevé. Une tendance à l'urbanisation des épidémies a été constatée.

La FJ existe également chez le voyageur. Entre 1996 et 2002, 10 cas ont été rapportés chez des personnes non-vaccinées d'Europe et des États-Unis, avec une issue fatale dans 100 % des cas, dont 2 cas français en 1979 au retour du Sénégal, hors de tout contexte épidémique. L'estimation du risque chez le voyageur est complexe et peu fiable. Elle dépend de nombreux paramètres : intensité de circulation du virus, durée du séjour, effectivité de l'exposition, fluctuations annuelles et saisonnières de la maladie, couverture vaccinale locale et défauts de la surveillance. En zone d'émergence, lors d'épidémie de FJ au sein d'une population non immune, le taux d'attaque peut atteindre 50 % de la population [2]. En dehors des épidémies le virus circule, provoquant des cas isolés ou de micro-foyers, souvent non identifiés ou sous-déclarés.

Vaccination amarile

Un vaccin très efficace offrant une bonne protection est disponible depuis plusieurs décennies. Plus de 500 millions de doses ont été distribuées entre 1980 et 2006 avec un impact important sur la maladie.

Certains pays exigent un certificat de vaccination amarile (ou de contre-indication à la vaccination) à l'entrée sur leur territoire. Il est à noter :

- que tous les pays situés en zone d'endémie ne réclament pas ce certificat ;
- que de nombreux pays situés hors de la zone d'endémie (y compris des pays d'Asie) exigent ce

certificat pour des voyageurs en provenance de pays situés en zone d'endémie.

Le vaccin utilisé actuellement est une souche vivante atténuée du virus 17D, dérivée de la souche sauvage Asibi isolée d'un patient Ghanéen en 1927. Le mode de production de ce vaccin est resté quasi inchangé depuis près de 60 ans qu'il existe. Des études récentes portant sur le vaccin Stamaril® ont révélé une remarquable stabilité biologique et génétique des lots de vaccins produits sur 12 ans [3]. Au cours des dix dernières années quelques cas, rares mais parfois mortels, de maladie viscérotrope ou neurotrope ont été rapportés. Ces effets indésirables graves (EIG) font l'objet de programmes de surveillance, utilisant les mêmes critères d'évaluation aux USA (2001), au Brésil (2004) et en Europe (2005).

Des cas d'EIG viscérotropes (YEL-AVD) rapportés après administration de vaccins 17D produits par trois laboratoires pharmaceutiques différents aux États-Unis, au Brésil et en Australie ont été analysés dans le « *Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations on Yellow Fever Vaccine* » de 2002 [4]. Aux États-Unis le « *Yellow Fever Vaccine Safety Working Group* » a été créé pour évaluer régulièrement les EIG imputables au vaccin FJ parmi les signalements recueillis par le « *Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)* ». Ce groupe d'experts a également évalué les cas d'EIG neurotropes (YEL-AND). En France, l'analyse de l'ensemble des EIG notifiés au système de pharmacovigilance et au laboratoire producteur entre 1994 et 2007, sera rendue publique par la Commission nationale de pharmacovigilance.

A ce jour 36 cas de YEL-AVD et 28 cas de YEL-AND ont été décrits au niveau mondial suite à l'administration d'une des 5 formulations de vaccins 17D, dont le Stamaril® [5,6] (tableau 1). Il n'a pas actuellement été mis en évidence de lien direct entre un type donné de vaccin et ces manifestations.

Ces cas, tous récents, pourraient traduire une surveillance accrue des accidents post-vaccinaux comme en témoigne une étude rétrospective au Brésil où l'examen génétique destiné à étudier la divergence et la distribution géographique des souches virales a permis – de manière inattendue –

Tableau 1 Principales caractéristiques des évènements indésirables graves post vaccination amarile
Table 1 Main characteristics of serious adverse effects following yellow fever vaccination

EIG	YEL-AVD (1975-2006)	YEL-AND (1990-2006)
Nombre	36	28
Origine de 17D vaccins	États-Unis, Grande-Bretagne, France, Brésil et Chine	États-Unis, Grande-Bretagne et France ^a
Incidence ^b (Range / classes d'âge)	4 cas / 1 million doses (1,2-5,3)	5 cas / 1 million doses (1,8-6,3)
Incidence > 60 ans	22 cas / million doses	18 cas / million doses
Létalité	16/38 (H : 39,1 % ; F : 81,8 %)	1/28 (cas unique : sujet VIH positif ; CD4 < 200/ml)
Sex ratio H/F	2,1	3,0
Âge moyen de survenue	48,7 (4-79) H : 55,8 (4-76) ; F 32,6 (5-79)	43,2 (6-78) H : 43,2 (6-78) ; F 46,0 (17-68)
Délai d'apparition des symptômes	3,8 (2-8) H : 4,3 (2-8) ; F : 3,9 (2-5)	13,3 (3-27) H : 13,3 [3-27] ; F : 10,7 (6-16)
Facteurs de risque	Âge Maladie du thymus	Âge
Remarques	Primo-vaccination ^c Susceptibilité génétique de l'hôte ? Association à d'autres vaccins ? Absence de réversion du virus isolé	Primo-vaccination
Causalité	Non déterminée actuellement	

^a Des cas de YEL-AND rapportés au Brésil en cours d'exploration ^b Pays ayant notifié des cas ^c Un cas français avec symptômes de YEL-AVD après revaccination en cours d'exploration

de mettre en évidence à partir d'une séquence génomique [BeH291597] la présence d'un virus vaccinal 17DD chez une femme ayant présenté cinq jours après vaccination des signes de YEL-AVD et décédée au 9ème jour [6]. Ce cas datant de 1975 laisse à penser que les EIG viscérotropes existaient depuis au moins 30 ans, sans avoir été identifiés comme tels.

Facteurs de risque

En 2004 on a montré que des antécédents de thymectomie représentaient un facteur de risque potentiel pour 4 cas parmi les 27 YEL-AVD rapportés [7]. Il apparaît également que la survenue des EIG augmente dans une proportion croissante avec l'âge des sujets [8]. A noter que les EIG mentionnés dans le tableau 1 ont eu lieu lors d'une primo-vaccination. Les rares maladies viscérotropes pourraient être dues à des facteurs immunitaires propres à l'hôte.

Conclusion

La FJ demeure actuellement un problème majeur de santé publique en zone d'endémie et constitue également un risque important aussi bien pour les voyageurs non vaccinés qui s'y rendent que pour les résidents se déplaçant d'une zone de faible

risque vers une zone à risque élevé au sein d'une aire géographique donnée [9].

Les épidémies de FJ sont fréquentes et surviennent par bouffées régulières prédominant en Afrique de l'Ouest. La distribution géographique et l'expansion rapide d'*Aedes aegypti* représentent un risque important d'épidémies urbaines, notamment en Amérique latine.

L'analyse bénéfice-risque reste hautement favorable à l'administration du vaccin amaril 17D.

Une recherche approfondie est nécessaire pour élucider la physiopathologie des dysfonctionnements immunitaires liés à l'hôte, qui semblent en cause. Cette compréhension du mécanisme des effets indésirables vaccinaux permettrait également d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles de la FJ. En l'absence actuelle de traitement spécifique, la vaccination reste la seule protection efficace aussi bien pour les populations des régions endémiques où circule le virus amaril. La décision de vaccination devrait être prise en considérant le risque potentiel d'exposition au virus de la FJ, les obligations édictées par le RSI *versus* le risque exceptionnel d'EIG.

Références

- [1] Fontenille D, Diallo M, Mondo M, Ndiaye M, Thonnon J. First evidence of natural vertical transmission of yellow fever virus in *Aedes aegypti*, its epidemic vector. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997; 91(5):533-5.
- [2] Roux J, Baudon D, Robert V, Stanghellini A, Gazin P, Lhuillier M et al. L'épidémie de fièvre jaune du sud-est de la Haute-Volta (octobre-décembre 1983). *Médecine tropicale* 1984; 44(4):303-9.
- [3] Barban V, Girerd Y, Aguirre M, Gulia S, Petiard F, Riou P et al. High stability of yellow fever 17D-204 vaccine: a 12-year retrospective analysis of large-scale production. *Vaccine* 2007; 15:2941-50.
- [4] Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS et al. Yellow Fever Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR* 2002; 51,1-11.
- [5] Barrett ADT, Monath TP, Barban V, Niedrig M, Teuwen DE. 17D Yellow Fever Vaccines: New Insights, A report of a Workshop held during the World Congress on Medicine and Health in the Tropics, Marseille, France, Monday 12 September 2005. *Vaccine* 2007; 15:2758-65.
- [6] Engel AR, Vasconcelos PFC, McArthur MA and Barrett ADT. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine* 2006; 24:2803-9.
- [7] Barwick Eidex R for the yellow fever vaccine safety working group. History of thymoma and yellow fever vaccination [Letter to the Editor]. *Lancet* 2004; 364:936.
- [8] Khromava AY, Barwick Eidex R, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT et al., Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.
- [9] Barnett ED. Yellow Fever: *Epidemiology and Prevention.* *CID* 2007; 44:850-6.

Immunogénicité et tolérance du vaccin amaril chez le voyageur vivant avec le VIH, France, 2005

Thierry Pistone (thierry.pistone@chu-bordeaux.fr)^{1,2}, Claire-Hélène Verdière², Marie-Catherine Receveur^{1,2}, Khaled Ezzedine², Marie-Edith Lafon¹, Denis Malvy^{1,2}

1 / Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, France 2 / Université Victor Segalen Bordeaux 2, France

Résumé / Abstract

Introduction – Le vaccin amaril (VA, fièvre jaune) est un vaccin vivant atténué théoriquement contre-indiqué chez les patients immunodéprimés en raison du risque possible de maladie vaccinale viscérotrope ou neurotrophe graves.

Méthodes – Étude rétrospective des voyageurs vivant avec la VIH (voyageurs VIH) ayant reçu le VA en 2002 ou 2003 au CHU de Bordeaux. L'immunogénicité a été définie par la négativité des anticorps anti-amarils séroneutralisants (Ac-, <=5 UI/l) avant le VA suivie par des Ac positifs (Ac+, >=10 UI/l) après le VA.

Résultats – Au total, 23 voyageurs VIH ont été étudiés. Tous avaient une numération CD4 > 200/mm³ excepté un qui avait 159 CD4. Nous avons noté 12 voyageurs VIH déclarant un antécédent de VA et 9 d'entre eux (75 %) étaient immunisés (Ac+) avant le VA de l'étude. Nous avons observé 11 voyageurs VIH sans antécédent de VA (Ac-) et tous ont été immunisés par le VA (Ac+). L'immunogénicité du VA a été évaluée à 93 % (13/14) chez les voyageurs VIH qui avait des Ac- avant le VA. Le délai d'acquisition de l'immunité semble plus long qu'en population générale. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Conclusion – Nous considérons que l'immunogénicité du VA est satisfaisante mais incomplète chez le voyageur VIH. Nous suggérons une grande étude prospective pour confirmer nos résultats.

Mots clés / Key words

Immunogénicité, tolérance, efficacité, vaccin amaril, fièvre jaune, VIH, voyageur / Immunogenicity, tolerance, safety, vaccine, yellow fever, HIV, traveler

Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in HIV-living travelers, France, 2005

Introduction – Yellow fever vaccination (YFV), an attenuated live vaccine, is theoretically contra-indicated in immunosuppressed patients due to the risk of post-vaccinal viscerotropic or neurotropic disease.

Methods – Retrospective study of HIV-living travelers (HIV t.) to endemic areas vaccinated with YFV in 2002 or 2003 in Bordeaux. Immunogenicity of YFV efficient antibody response was defined by a negative YF serology (-YFS, Ab <=5 UI/l) before the YFV followed by a positive (+) YFS (Ab >=10 UI/l) after the YFV.

Results – We included 23 HIV t.. All patients had a CD4 cell counts (CD4) above 200/mm³, except one individual who had 159 CD4. We noticed that 12 HIV t. (52%) declared a previous YFV and nine of them (75%) were immunized against YF (+ YFS) before the YFV proposed. We observed 11 HIV t. (48%) with no history of YFV (- YFS) and all of them were immunized after YFV (+ YFS). The immunogenicity of YFV was recorded at 93% (13/14) of HIV t. who had a (- YFS) before YFV. The delay for acquiring an efficient antibody response seems to be longer than in healthy travelers. No serious adverse event was recorded.

Conclusion – We consider that the immunogenicity of YFV in HIV t. is good but incomplete. We suggest a large prospective study to confirm our findings.