

---

# Les bases immunologiques de la vaccination

---

# 8

---

## La fièvre jaune



Programme élargi  
de vaccination



Organisation mondiale de la santé  
Genève, 1993

# Les bases immunologiques de la vaccination

Module 1 : Immunologie générale

Module 2 : Diphtérie

Module 3 : Tétanos

Module 4 : Coqueluche

Module 5 : Tuberculose

Module 6 : Poliomyélite

Module 7 : Rougeole

Module 8 : Fièvre jaune

Le Programme élargi de vaccination tient à remercier ceux dont l'aide a permis la réalisation de ces modules:

Le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD)  
La Fondation Rockefeller  
Le Gouvernement suédois

# Les bases immunologiques de la vaccination

## 8

### La fièvre jaune

Susan E. Robertson  
Docteur en médecine  
Programme élargi de vaccination



Programme élargi  
de vaccination



Organisation mondiale de la santé  
Genève, 1993

© Organisation mondiale de la santé 1993

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui en possède néanmoins tous les droits. Ce document peut toutefois être utilisé, résumé, reproduit et traduit librement, en totalité ou en partie, sauf à des fins commerciales.

Les vues exprimées dans ces documents sont sous la responsabilité de leurs seuls auteurs.

# Contents

<b>Préface</b> .....	<b>v</b>
<b>1. Le virus et la maladie</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Nature de l'immunité envers la fièvre jaune</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Techniques de mesure de la réponse anticorps</b> .....	<b>3</b>
3.1 Tests de neutralisation	3
3.2 Tests d'inhibition de l'hémagglutination et de fixation du complément	3
3.3 Tests ELISA et d'immunofluorescence indirecte	3
3.4 Evaluation de l'exposition à d'autres flavivirus	4
<b>4. Réponse à l'infection naturelle</b> .....	<b>4</b>
<b>5. Réponse à la vaccination</b> .....	<b>4</b>
5.1 Les vaccins	4
5.2 Thermostabilité du vaccin 17D	5
5.3 Immunité induite par le vaccin 17D	6
5.4 Durée de l'immunité induite par la vaccination	6
5.5 Vaccination simultanée avec plusieurs antigènes	7
5.6 Autres facteurs impliqués dans l'immunogénicité	8
5.7 Effets secondaires du vaccin 17D	9
<b>6. Résurgence de la maladie</b> .....	<b>10</b>
6.1 Prédominance des cas chez les enfants en Afrique	10
6.2 Risques de résurgence de la maladie suite à la diffusion du vecteur en Amérique du Sud	11
<b>7. Implications pour les responsables du PEV</b> .....	<b>11</b>

<b>Remerciements</b> .....	<b>12</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>12</b>
<b>Références</b> .....	<b>13</b>

# Préface

Cette collection de modules sur les bases immunologiques de la vaccination résulte de l'expérience des personnes impliquées dans le Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS. Le PEV a été mis en place en 1974, pour élargir les services de vaccination à d'autres maladies que la variole, et surtout pour les rendre accessibles aux enfants des pays en développement.

Six maladies évitables par la vaccination ont été incluses dès le début dans le PEV : la diphtérie, la rougeole, la coqueluche, la poliomyélite, le tétanos et la tuberculose. Pour protéger les nouveau-nés contre le tétanos néonatal, l'anatoxine tétanique est administrée aux mères durant leur grossesse, ou aux femmes en âge de procréer.

Deux autres maladies évitables par la vaccination auront été rajoutées au PEV au cours des années 1990. L'Assemblée mondiale de la santé s'est fixé l'objectif d'inclure le vaccin contre la fièvre jaune dans le PEV avant 1993, dans les pays exposés à cette maladie. Le vaccin contre l'hépatite B est rajouté progressivement, avec la date butoir de 1997 pour son incorporation aux programmes de vaccination de tous les pays.

La liste des modules de cette collection figure en deuxième de couverture. Ces ouvrages ont été conçus pour fournir les bases immunologiques des stratégies et des schémas de vaccination recommandés par l'OMS. Ils s'adressent principalement:

- aux responsables des programmes de vaccination, dont les interrogations et les inquiétudes sont à l'origine de cette collection,
- aux consultants et conseillers en vaccinologie,
- aux universitaires chargés de l'enseignement des vaccinations et aux animateurs de séminaires,
- aux étudiants en médecine et aux étudiants des professions paramédicales, qui en bénéficieront pour leur formation de base,
- aux biologistes chargés du diagnostic ou impliqués dans la recherche sur les maladies évitables par la vaccination, et
- aux chercheurs impliqués dans la recherche fondamentale visant à améliorer les vaccins ou leur administration.

Les autres modules de cette collection ainsi que les informations sur le PEV sont disponibles auprès du Programme élargi de vaccination, Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse.



# La fièvre jaune

## 1. Le virus et la maladie

La fièvre jaune est une maladie virale hémorragique qui, selon les estimations, frappe chaque année 200 000 personnes dans le monde et entraîne 30 000 décès (*Expanded Programme on Immunization 1992*). La létalité peut atteindre 20 à 80% ; cependant, ces chiffres sont calculés d'après les cas les plus graves, nécessitant une hospitalisation et la létalité globale est probablement plus faible.

Le virus de la fièvre jaune appartient au genre *Flavivirus*, de la famille des *Flaviviridae*. Autrefois, le genre flavivirus était rattaché à la famille des *Togaviridae* ; mais on a considéré que d'après leur structure, leur mode de répllication et leur morphogénèse, ils constituaient une nouvelle famille, la famille des *Flaviviridae*, reconnue par le Comité international de taxonomie des virus en 1984 (*Rehle 1989*). La famille des *Flaviviridae* comporte plus de 70 virus apparentés mais distincts, dont la plupart sont transmis par des arthropodes. A cette famille appartiennent également d'autres agents pathogènes importants comme les virus de la dengue et le virus de l'encéphalite japonaise.

Le virus de la fièvre jaune est un virus de petite taille (35 à 45 nm). Il est constitué d'une capsidie contenant un ARN simple brin, entourée d'une enveloppe lipidique. Son génome a été entièrement séquencé. Il comporte 10 862 nucléotides (*Rice et al. 1985*). L'enveloppe contient une seule glycoprotéine qui détermine les spécificités antigéniques de type et de groupe. Le virus de la fièvre jaune peut être inactivé par les solvants des lipides (solvants organiques tels que l'éther ou le chloroforme), par la chaleur (56°C pendant 30 minutes) et par les rayons ultraviolets (*Monath 1990*).

On a mis en évidence des différences antigéniques entre les différentes souches de virus amaril. Les techniques d'absorption des anticorps permettent de distinguer les souches sud-américaines des souches africaines (*Clarke 1960*). Il est également possible de différencier les souches d'après leur virulence chez la souris (*Fitzgeorge & Bradish 1980*). La cartographie oligonucléotidique de l'ARN montre l'existence de trois variants géographiques génétiquement distincts en Afrique:

Sénégal-Gambie ; Côte d'Ivoire-Burkina Faso-Nigeria ; Afrique centrale et orientale (*Deubel et al. 1986*).

La fièvre jaune a été différenciée pour la première fois du paludisme, de la dengue et de diverses autres maladies tropicales au cours des épidémies qui se sont produites entre 1647 et 1649 à la Barbade, à Cuba, en Guadeloupe et au Mexique (*Bres 1986*). Par la suite, la maladie s'est propagée par épidémies périodiques en Amérique et en Afrique. En 1900, une commission dirigée par Walter Reed a confirmé la transmission interhumaine de la maladie par le moustique *Aedes aegypti*, ce qui avait déjà été postulé par le médecin cubain Carlos Finlay en 1881. Fort de ces données, on s'est attaché à lutter contre les moustiques en Amérique, avec d'excellents résultats, la maladie ayant été éliminée dans de nombreuses régions.

Le virus de la fièvre jaune peut se transmettre selon deux modes épidémiologiques : le cycle urbain et le cycle forestier (connu également sous les noms de cycle selvatique, de cycle de la jungle ou encore de cycle sauvage). Les deux modes épidémiologiques sont à l'origine de maladies cliniquement identiques, puisqu'elles sont produites par le même virus. Il peut arriver que l'on passe du cycle selvatique au cycle urbain. En Amérique, le virus de la fièvre jaune circule actuellement de façon endémique, selon le cycle selvatique. On enregistre ainsi chaque année jusqu'à 500 cas d'infection chez les travailleurs forestiers non immunisés. En Afrique, le virus de la fièvre jaune circule selon les cycles urbain et selvatique, et le mode endémique est entrecoupé périodiquement de flambées épidémiques au cours desquelles un grand nombre de sujets non immunisés sont infectés.

La fièvre jaune n'existe ni au Moyen-Orient, ni en Asie ni dans le Pacifique, bien que le vecteur, *A. aegypti*, soit répandu dans ces régions. Expérimentalement, il a été possible de transmettre le virus, avec plus ou moins de succès, à des singes ou à des souriceaux nouveau-nés, par des moustiques *A. aegypti* collectés dans différentes parties d'Asie (*Bres 1986*). Mais on ignore toujours pourquoi la fièvre jaune ne se propage pas en dehors de l'Afrique et de l'Amérique.

Dans la forme urbaine, le moustique s'infecte

sur des humains contaminés et transmet le virus à des humains sensibles. Pour le cycle urbain, le vecteur est généralement *A. aegypti*, moustique domestique qui vit près des maisons et dont les femelles pondent de préférence leurs œufs dans l'eau stagnant dans les jarres, les vieux pneus, les rigoles, les vieilles boîtes de conserve ou les boîtes en plastique abandonnées. En 1978, on a découvert la possibilité de transmission transovarienne du virus chez les femelles de *A. aegypti*. Ainsi l'infection d'un nombre limité de leurs œufs permet la survie du virus pendant la saison sèche (Aitken et al. 1979). Le cycle urbain se retrouve dans les villes et les villages africains. En Amérique, la dernière épidémie documentée de fièvre jaune urbaine transmise par *A. aegypti* s'est produite à Trinidad en 1954 (ACIP 1990).

Dans la forme selvatique de fièvre jaune, l'hôte principal est le singe, l'homme étant un hôte accidentel. Le cycle selvatique n'a été découvert chez le singe que dans les années 1930 en Amérique du Sud et dans les années 1940 en Afrique (Bres 1986). Les vecteurs sont, en Amérique du Sud, des moustiques du genre *Haemagogus* et, en Afrique, plusieurs autres espèces dont *Aedes africanus* ; la plupart de ces moustiques vivent dans la forêt, au sommet des arbres.

Le virus se multiplie dans le moustique vecteur. Environ 12 à 21 jours après avoir piqué une personne ou un singe infecté, le moustique devient infectieux et le reste toute sa vie.

Chez les humains, la maladie se caractérise par l'apparition brutale de fièvre, de maux de tête, de lombalgies et de douleurs musculaires généralisées,

de nausées et de vomissements. Par la suite apparaissent une albuminurie, une oligurie (éventuellement une anurie) et une jaunisse. Les symptômes hémorragiques peuvent inclure une épistaxis, une hématomèse et un méléna (Figure 1).

## 2. Nature de l'immunité envers la fièvre jaune

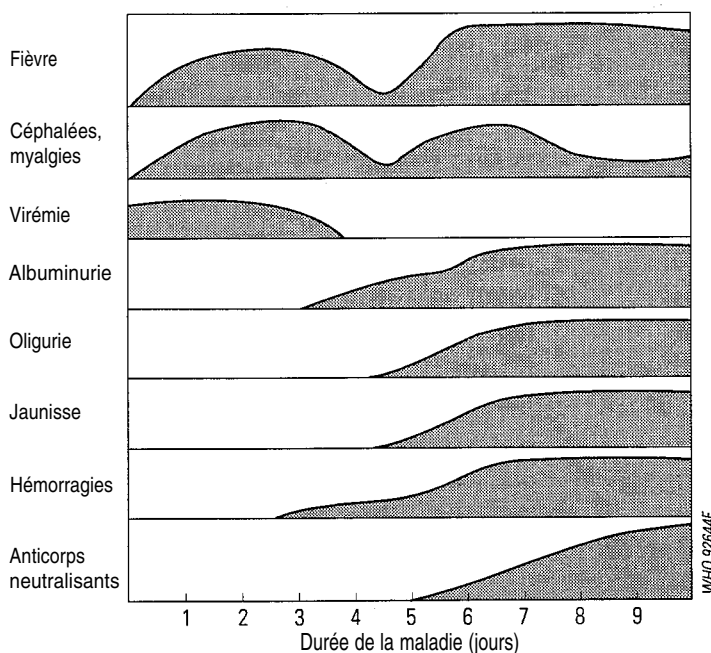
Les expériences d'immunisation passive chez l'animal montrent que ce sont les anticorps neutralisants qui confèrent la protection la plus efficace contre une infection d'épreuve (Brundriss et al. 1986).

Il existe des réactions antigéniques croisées entre le virus de la fièvre jaune et de nombreux autres flavivirus. Ces réactions croisées compliquent la surveillance et le diagnostic sérologiques et il faut en tenir compte lors de l'évaluation de l'immunogénicité des vaccins contre la fièvre jaune. C'est pourquoi il est utile de classer les sujets selon qu'ils ont été ou non préalablement exposés à des flavivirus.

L'exposition préalable à un ou plusieurs flavivirus semble influencer la gravité de l'infection par le virus sauvage de la fièvre jaune. Cela a pu être étudié de façon indirecte, en Gambie, à la suite d'une grande épidémie survenue en 1978 et 1979. On a évalué le nombre de formes inapparentes par rapport aux formes cliniques au sein de différents groupes d'individus. Chez les sujets (principalement des enfants) dont l'infection amarile était la première infection flavivirale, le rapport des formes silencieuses sur les formes cliniques était de 2: 1. En revanche, chez les sujets dont le profil sérologique indiquait une exposition préalable à un ou plusieurs autres flavivirus (la plupart du temps le virus Zika), le rapport des formes inapparentes de fièvre jaune sur les formes cliniques était de 22:1 (Monath 1980). Les données expérimentales chez le singe indiquent également que l'infection préalable par certains flavivirus (Zika, Wesselsbron, dengue) peut modifier la réponse envers une infection d'épreuve par le virus de la fièvre jaune.

A l'heure actuelle, rien ne permet de penser qu'une infection flavivirale antérieure puisse "sensibiliser" l'hôte à la fièvre jaune et augmenter la gravité de la maladie, comme cela a été postulé dans le syndrome de choc thermique de la dengue hémorragique (Monath 1990). La présence d'anticorps neutralisant le virus amaril ne confère pas de protection croisée contre les virus de la dengue, mais elle augmente la réponse anticorps contre ces virus. Scott et al. (1983) ont décrit des essais portant sur un petit nombre de sujets, au cours desquels des volontaires possédant ou non

**Figure 1.** Evolution clinique de la fièvre jaune et réponse en anticorps neutralisants à l'infection naturelle.



des anticorps neutralisants dirigés contre les virus de la fièvre jaune ont reçu une injection d'un vaccin candidat atténué contre la dengue de type 2. Les volontaires possédant déjà des anticorps contre la fièvre jaune ont tous fait une séroconversion ; en revanche, on n'a constaté aucune corrélation entre la dose de virus injecté et la séroconversion chez les volontaires qui ne possédaient pas déjà des anticorps contre le virus de la fièvre jaune.

### 3. Techniques de mesure de la réponse anticorps

Les méthodes sérologiques utilisées pour l'étude de la réponse anticorps contre la fièvre jaune comprennent la neutralisation, l'inhibition de l'hémagglutination (IH), la fixation du complément (FC), la méthode immunoenzymatique ELISA, et l'immunofluorescence indirecte (IFI). Les anticorps neutralisants, IH et IFI apparaissent au cours de la première semaine de la maladie ; les anticorps FC apparaissent plus tardivement.

#### 3.1 Tests de neutralisation

Les tests de neutralisation sont les plus spécifiques. Les anticorps neutralisants apparaissent durant la première semaine de la maladie et persistent de nombreuses années, probablement toute la vie (Figure 1). Parmi les techniques de dosage des anticorps neutralisants figurent le test d'inhibition des plages de lyse en culture cellulaire et le test de protection chez la souris. En 1930, Theiler découvrit que l'immun sérum contre la fièvre jaune, mélangé au virus et inoculé à la souris par voie intracérébrale, possédait une activité neutralisante capable de prévenir l'infection. C'est la base du test de protection de la souris (Smithburn *et al.* 1956). Il faut noter que ce test de protection, du fait de sa large utilisation dans les toutes premières études, n'a jamais été complètement standardisé et l'on a noté que de nombreux facteurs pouvaient en modifier les résultats. Ainsi la sensibilité des souris varie selon leur âge, selon la voie d'introduction du virus, le type de sérum animal utilisé et la méthode de réhydratation du virus lyophilisé (Smithburn *et al.* 1956).

La détection des anticorps neutralisants par la technique d'inhibition des plages de lyse représente actuellement la méthode de référence pour l'évaluation de la réponse au vaccin contre la fièvre jaune (Spector & Tauraso 1968 et 1969, DeMadrid & Porterfield 1974). Cette méthode est plus sensible pour la détection d'anticorps neutralisants que le test de protection de la souris (Poland *et al.* 1981).

#### 3.2 Tests d'inhibition de l'hémagglutination et de fixation du complément

Le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) permet de détecter les anticorps qui apparaissent généralement de façon précoce, au cours de la première semaine de la maladie, et cette méthode est largement utilisée pour le diagnostic de l'infection naturelle (Clarke & Casals 1958). Le test IH ne permet pas une bonne évaluation de la réponse à la vaccination contre la fièvre jaune ; il est souvent négatif chez des sujets présentant un test de neutralisation positif.

Le test de fixation du complément (FC) est plus spécifique que le test IH. Les anticorps fixant le complément apparaissent plus tardivement (durant la deuxième semaine de maladie) et peuvent décliner relativement rapidement pour atteindre des titres faibles 6 à 12 mois après l'infection (WHO 1986). La présence d'anticorps FC indique donc généralement une infection récente. Cependant, certaines études ont montré la persistance de titres modérés à élevés pendant des périodes prolongées (au moins 2 ans).

#### 3.3 Tests ELISA et d'immunofluorescence indirecte

La détermination des anticorps de type IgM par la technique ELISA représente la meilleure méthode pour mettre en évidence une infection récente et pour effectuer le diagnostic quand les tests de référence présentent des réactions croisées importantes avec d'autres flavivirus (Monath 1990). La persistance des anticorps IgM est mal connue et semble très variable. Chez les sujets vaccinés avec le virus 17D, les anticorps neutralisants de type IgM peuvent être mis en évidence pendant au moins 18 mois après la vaccination.

Pour la détection des anticorps de type IgG, le test ELISA, effectué avec un antigène spécifique du virus amaril, est plus sensible et plus spécifique que les tests FC et IH. Les résultats des tests ELISA correspondent bien à ceux des tests de neutralisation (Deubel *et al.* 1983, Barry *et al.* 1991). La méthode ELISA est de plus en plus utilisée par les laboratoires, car elle prend moins de temps que le test d'inhibition des plages de lyse (R. Shope, *communication personnelle*).

Les tests d'immunofluorescence indirecte (IFI), avec des cellules infectées par le virus de la fièvre jaune, permettent de détecter les anticorps de type IgG et IgM dans les échantillons de sérum (WHO 1986). Au cours de l'infection primaire, on retrouve régulièrement des anticorps de type IgG et la spécificité du test IFI est comparable à celle des tests FC et des tests de neutralisation. Les anticorps

IgM sont très spécifiques, mais on n'arrive pas toujours à les mettre en évidence par cette technique à cause des interférences avec les IgG (Monath 1990).

### 3.4 Evaluation de l'exposition à d'autres flavivirus

La primo-infection par le virus de la fièvre jaune entraîne l'apparition d'anticorps spécifiques, détectables par la plupart des méthodes. En revanche, les individus ayant déjà été exposés à d'autres flavivirus développent rapidement des réponses croisées. Le dosage des IgM par les méthodes ELISA ou IFI permet le diagnostic spécifique dans la plupart des cas où les tests effectués sur sérum total donnent un profil de réactions croisées (Monath 1990). En revanche, il peut être nécessaire d'effectuer parallèlement des tests spécifiques des flavivirus les plus proches du virus de la fièvre jaune pour pouvoir éliminer leur rôle étiologique.

## 4. Réponse à l'infection naturelle

L'infection naturelle entraîne l'apparition d'anticorps neutralisants, inhibant l'hémagglutination et de type IgM, environ 5 à 7 jours après le début de la maladie (Figure 1). Les anticorps neutralisants sont responsables de l'élimination du virus. Il n'est pas rare de trouver dans le sérum à la fois du virus infectieux et des anticorps, mais le rôle des complexes immuns dans la pathogenèse de la fièvre jaune reste obscur (Institute of Medicine 1986). Les anticorps fixant le complément

apparaissent au cours de la deuxième semaine de maladie. Les anticorps neutralisants et inhibant l'hémagglutination persistent longtemps, mais les anticorps fixant le complément disparaissent au bout de 6 à 12 mois environ.

Les infections inapparentes, abortives, ou cliniquement bénignes sont fréquentes. Dans les zones endémiques d'Afrique occidentale, sujettes chaque année à une recrudescence de fièvre jaune lors de la saison humide, l'incidence annuelle de l'infection peut atteindre 1% à 5%. Dans ces régions, la prévalence de l'immunité chez les jeunes adultes est de 50% à 90% (Monath 1990).

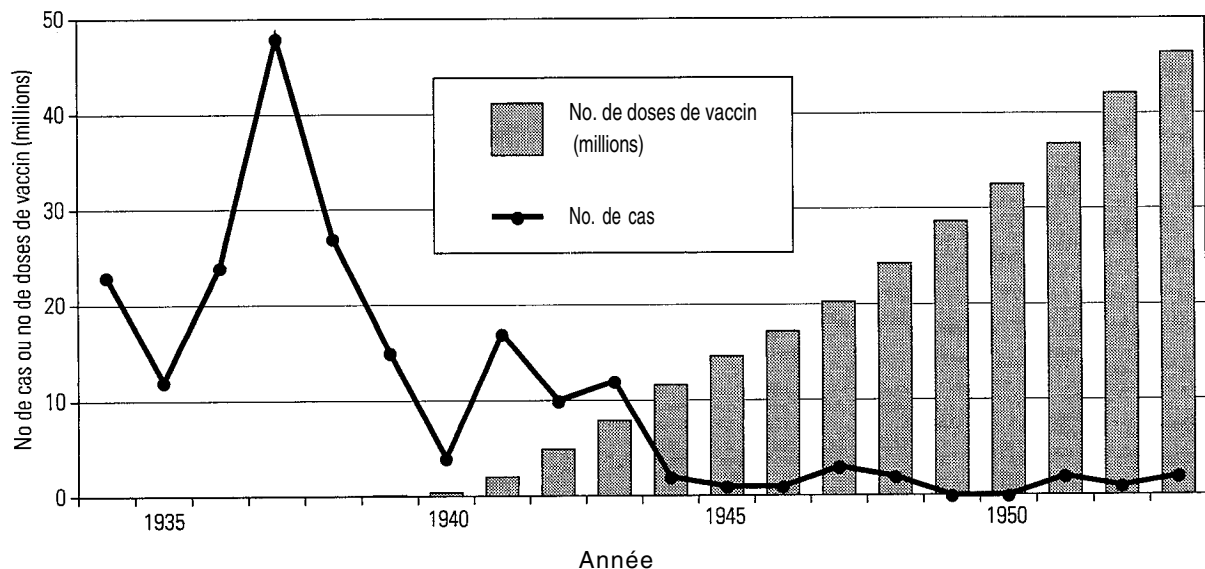
## 5. Réponse à la vaccination

### 5.1 Les vaccins

Deux vaccins vivants atténués ont été développés dans les années 1930 : le vaccin français neurotrope (VFN) préparé à partir d'un virus humain atténué par passage sur cerveau de souris et le vaccin 17D, atténué par passage sur œufs de poulet embryonnés.

Le VFN s'est avéré efficace. Entre 1939 et 1952, plus de 38 millions de doses de VFN ont été administrées (le plus souvent par scarification, en même temps que le vaccin antivariolique) dans les pays francophones d'Afrique occidentale (Durieux 1956). Le nombre de cas de fièvre jaune a diminué, dans ces pays, de façon spectaculaire (Figure 2). Cependant, le VFN a été associé à une incidence élevée de réactions encéphalitiques (Rey et al. 1966). C'est pourquoi, dès 1961, on a arrêté de le prescrire aux enfants de moins de 10 ans et sa fabrication a été interrompue en 1980.

**Figure 2.** Nombre de doses de vaccin français neurotrope (VFN) administrées (par scarification) et nombre de cas de fièvre jaune recensés en Afrique occidentale française, entre 1934 et 1953.



Le seul vaccin contre la fièvre jaune actuellement disponible est le vaccin 17D. Il a été mis au point par Theiler et Smith en 1937. Le virus a subi 53 passages chez le singe, 18 passages sur tissu d'embryon de souris, 58 passages sur tissu d'embryon de poulet et enfin 160 passages supplémentaires sur culture d'embryon de poulet dénué de tissu nerveux (Freestone 1988).

Au début, on s'est heurté à des problèmes avec le vaccin 17D : il était soit trop atténué soit pas assez atténué. Ces problèmes ont été résolus par la mise en place, en 1945, d'un système de lots d'ensemencement de virus ; d'après les exigences de l'OMS, aucun vaccin ne doit subir plus d'un passage après avoir passé tous les tests de sécurité (WHO Expert Committee 1976). Les différentes souches utilisées aujourd'hui pour la fabrication du vaccin 17D sont présentées dans la Figure 3. Une étude détaillée des variations génétiques et antigéniques des différents vaccins viraux 17D, par cartographie oligonucléotidique et à l'aide d'anticorps monoclonaux, a montré que ces vaccins présentent une grande similarité génétique et antigénique (Monath et al. 1983). Les séquences

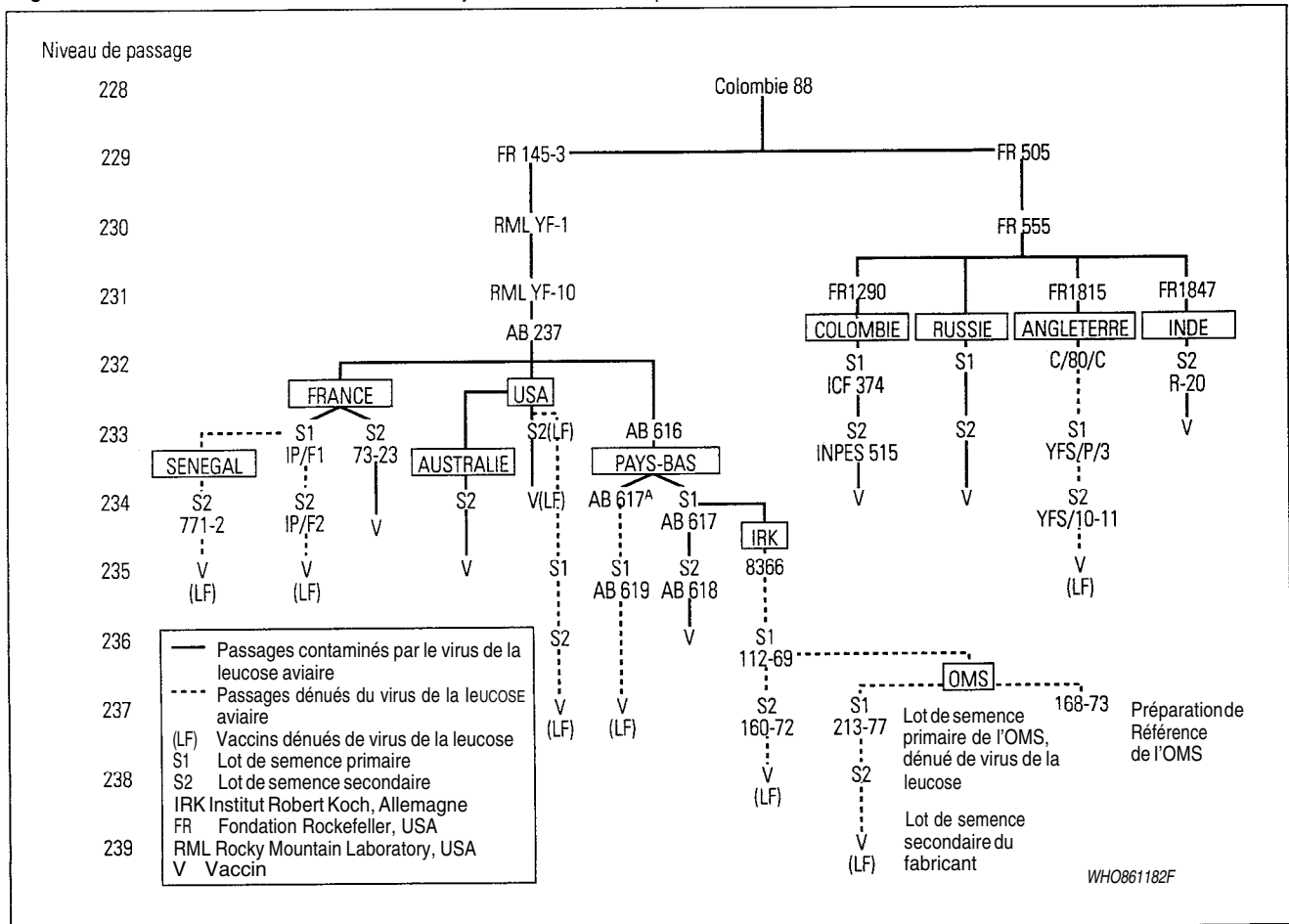
ARN de ces vaccins ont une homologie de 98% à 100%, ce qui confirme l'intérêt du système de lots d'ensemencement de virus.

### 5.2 Thermostabilité du vaccin 17D

Jusqu'à récemment, le vaccin 17D était thermolabile, mais la mise au point de nouveaux additifs protecteurs a permis d'augmenter sa thermostabilité. Les recherches effectuées dans plusieurs laboratoires ont montré que les milieux stabilisants tels que le lactose, le sorbitol, l'histidine et l'alanine augmentent considérablement la thermostabilité du vaccin 17D lyophilisé (Barme & Bronnert 1984, Barme et al. 1987). L'amélioration de la stabilité de la formule vaccinale a permis de prolonger jusqu'à 2 ans la durée de conservation du produit à -20° ou à +4°.

Pourtant, la stabilité des vaccins 17D lyophilisés actuellement disponibles varie considérablement (Galazka 1989, Ishak & Howard 1990). Une étude entreprise avec la collaboration de 12 producteurs de vaccin 17D a montré de très larges variations de la stabilité des vaccins stockés à 37°C pendant 32

Figure 3. Filiation des vaccins 17D contre la fièvre jaune actuellement disponibles.



jours (WHO 1987). D'après cette étude, certains vaccins contiennent encore au moins 1000 PFU après 14 jours à la chaleur, tandis que d'autres perdent presque toute leur activité en 1 à 5 jours. A la suite de cette étude, l'OMS a établi une norme de thermostabilité pour les vaccins contre la fièvre jaune. Chaque dose doit avoir une activité de 10 000 LD50 chez la souris ou son équivalent en PFU et le titre moyen ne doit pas chuter de plus d'un log après chauffage à 37°C pendant deux semaines (WHO Expert Committee 1988).

Reconstitué avec le solvant à température du réfrigérateur et conservé ensuite dans la glace, le vaccin 17D lyophilisé et stabilisé garde son activité pendant 3 heures. Mais s'il est reconstitué avec le solvant à 37°C, il perd toute son activité en une heure (de Souza Lopes et al. 1988).

### 5.3 Immunité induite par le vaccin 17D

Les premières études sur le vaccin de la souche 17D, effectuées au Brésil, ont porté sur près de 60 000 sujets (Smith et al. 1938). Elles ont montré que les anticorps neutralisants apparaissent entre le 7ème et le 21ème jour après la vaccination et que 95% des sujets vaccinés développent des anticorps. Le vaccin est bien toléré et les réactions secondaires sont modérées et se limitent à des maux de tête et à une légère poussée fébrile, survenant généralement le 6ème ou le 7ème jour après la vaccination. Le virus a été retrouvé dans le sang des sujets vaccinés, surtout les 5ème, 6ème et 7ème jours après la vaccination.

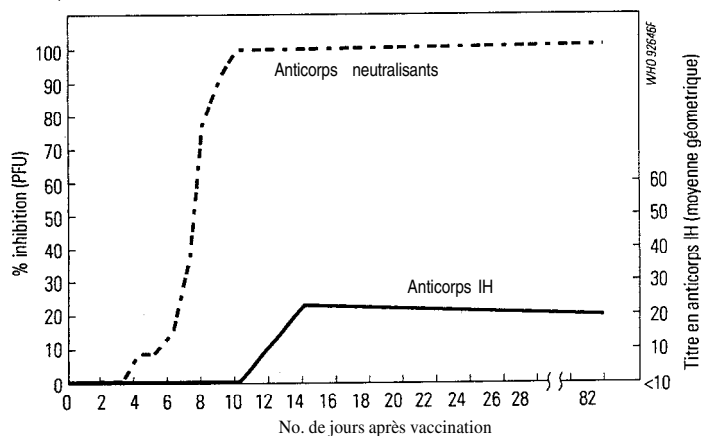
Une étude détaillée de la cinétique de la réponse anticorps à une dose de 0,5 ml de vaccin 17D, administrée par voie sous-cutanée à des sujets non immunisés et non exposés préalablement à d'autres flavivirus, a montré l'apparition d'anticorps neutralisants au 8ème jour (Monath 1971) (Figure 4). Les anticorps IH commencent à apparaître autour du douzième jour ; des titres faibles (1:10 à 1:40)

d'anticorps IH peuvent être mis en évidence environ 14 jours après la vaccination ; ce titre se stabilise ou décline légèrement après le 14ème jour. Les anticorps de type IgM commencent à apparaître au 8ème ou au 9ème jour, atteignent des titres élevés entre le 14ème et le 17ème jour puis déclinent ensuite graduellement. Durant les 4 à 6 premières semaines après la vaccination, le titre des anticorps IgM est 16 à 256 fois plus élevé que celui des anticorps IgG. Les anticorps IgG apparaissent entre le 10ème et le 17ème jour après la vaccination et tendent par la suite à se stabiliser ou à augmenter légèrement. Les IgA apparaissent à peu près en même temps que les IgG, mais elles disparaissent généralement au bout de 80 jours après la vaccination.

La plupart des études initiales du vaccin 17D ont été effectuées chez des adultes et on a souvent eu recours à des méthodes d'évaluation qui n'étaient pas totalement standardisées, en particulier au test de protection de la souris. Les études d'immunogénicité du vaccin 17D effectuées chez les enfants sont résumées dans le Tableau 1. Elles confirment que, chez eux, le taux de séroconversion, évalué par le test d'inhibition des plages de lyse, dépasse 90%.

La réponse au vaccin contre la fièvre jaune a également été étudiée chez des sujets préalablement exposés à d'autres flavivirus. Ces études ont toutes été réalisées chez des adultes ; aucune étude équivalente n'a été rapportée chez des enfants. Au cours de l'une de ces études, 13 sujets ne possédant des anticorps ni contre des flavivirus ni contre le virus de la fièvre jaune, ont reçu une dose de vaccin amaril ; 92% d'entre eux ont présenté une réponse en anticorps neutralisants (titre multiplié au moins par 4), 69% ont présenté une réponse en anticorps IH et aucun n'a développé d'anticorps FC (Monath 1980) (Figure 5). En revanche, sur les 28 personnes possédant déjà des anticorps contre des flavivirus, 93% ont présenté une réponse en anticorps neutralisants, 96% une réponse en anticorps IH et 46% une réponse en anticorps FC.

Figure 4. Réponse anticorps au vaccin 170 contre la fièvre jaune (Monath 1971).

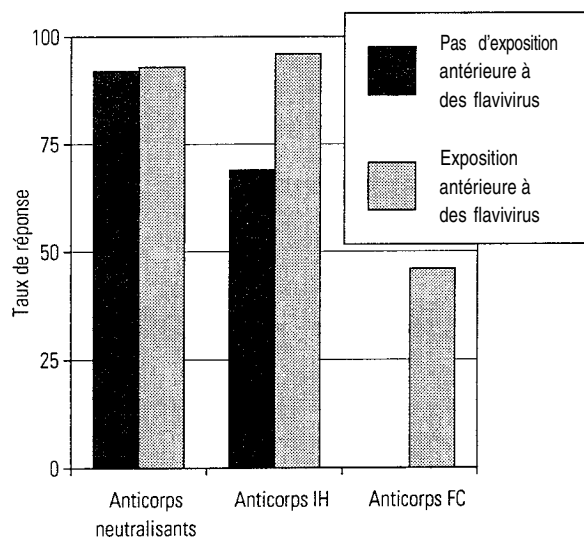


### 5.4 Durée de l'immunité induite par la vaccination

Une seule injection sous-cutanée de vaccin 17D protège contre la fièvre jaune pendant des années. Des anticorps neutralisants ont pu être détectés chez certains sujets jusqu'à 35 ans après l'immunisation.

Une étude prospective très sérieuse a été réalisée au Brésil (Groot & Ribeiro 1962). En 1940-1941, le vaccin 17D a été administré à 5172 habitants des hauts plateaux brésiliens, régions où la fièvre jaune n'est pas endémique. Un mois après la vaccination, les examens effectués sur 918 d'entre eux ont montré que tous possédaient des anticorps

**Figure 5.** Taux de réponse anticorps au vaccin 17D (titre multiplié au moins par 4), selon l'exposition antérieure à d'autres flavivirus (Monath 1980).



neutralisants contre la fièvre jaune. Dix-sept ans après la vaccination, des prélèvements de sang ont été effectués à nouveau chez 108 des sujets ayant participé à cette étude : 82 (76%) étaient encore fortement positifs dans le test de protection de la souris, 23 (21%) étaient faiblement positifs et seulement 3 (3%) étaient négatifs. Une seule des 78 personnes non vaccinées habitant dans la même région et constituant le groupe témoin possédait des anticorps neutralisants. On a ainsi la preuve que la persistance d'anticorps chez un nombre important de sujets vaccinés n'est pas due à l'infection naturelle par d'autres flavivirus.

Dans une autre étude, des prélèvements de sérum ont été effectués dans un groupe de 41 sujets pour lesquels on possédait des documents attestant qu'ils avaient reçu une dose unique de vaccin 17D, de 0 à 19 ans auparavant (Rosenzweig *et al.* 1963). Les 41 sujets possédaient tous (y compris les 24 qui avaient reçu le vaccin 16 à 19 ans auparavant) des anticorps neutralisants, mis en évidence par le test de protection de la souris. Tous les sujets qui avaient reçu le vaccin 0 à 16 ans auparavant et 22 des 24 qui avaient reçu le vaccin 16 à 19 ans auparavant avaient des titres en anticorps IH égaux ou supérieurs à 20. Les titres d'anticorps IH déclinent doucement en fonction du temps écoulé depuis la vaccination ; mais cette tendance n'est pas significative.

En 1975-1976, des chercheurs ont prélevé du sérum chez les anciens combattants américains de la deuxième guerre mondiale qui avaient été vaccinés entre 1940 et 1945 avec une injection sous-cutanée de 0,5 ml de vaccin 17D (Poland *et al.* 1981). Les registres de vaccination n'étant pas disponibles, on a considéré comme 'vaccinés' ceux qui avaient servi dans des zones et à des périodes pour lesquelles la vaccination contre la fièvre jaune

était obligatoire pour le personnel militaire des Etats-Unis. Aucun de ces anciens combattants ne s'était rendu en zone d'endémie amarile depuis 1948. Le test de neutralisation des plages a montré que 81% de ceux qui avaient vraisemblablement été vaccinés possédaient encore des anticorps 30 ans plus tard. La présence d'anticorps neutralisants a également pu être mise en évidence par l'épreuve de protection de la souris, chez 88% de ceux chez qui les anticorps neutralisants avaient déjà été détectés par le test d'inhibition des plages de lyse.

## 5.5 Vaccination simultanée avec plusieurs antigènes

Il a été démontré que tous les autres antigènes du Programme élargi de vaccination (PEV) peuvent être administrés en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune et que les taux de réponse sont satisfaisants.

Une première étude, effectuée chez des enfants africains de 5 à 54 mois, a suggéré que le taux de réponse au vaccin amaril serait plus faible (85% par le test de protection de la souris) lorsque ce vaccin est mélangé aux vaccins contre la variole et contre la rougeole, administrés par injecteur, que lorsqu'il est administré seul (97%) (Meyer *et al.* 1964). Mais dans cette étude, les vaccins ont été administrés par voie intradermique alors que c'est généralement la voie sous-cutanée qui est recommandée. Les autres investigateurs n'ont pas observé d'interférence dans la réponse au vaccin contre la fièvre jaune lorsque ce dernier était administré en même temps que le vaccin contre la variole ou en même temps que l'anatoxine tétanique, les vaccins contre la variole et contre la rougeole et le BCG (Gateffet *et al.* 1973). Une étude effectuée au Nigeria a montré des taux élevés (> 95%) d'anticorps anti-amarils alors que le vaccin avait été administré en même temps (mais en des sites différents) que les vaccins variole, rougeole et DTC (Ruben *et al.* 1973) (Tableau 1).

Les études récentes menées l'une en Côte d'Ivoire et l'autre au Cameroun ont montré que, lorsqu'il est mélangé au vaccin rougeole immédiatement avant l'injection, le vaccin fièvre jaune induit les mêmes taux de séroconversion que lorsqu'il est administré séparément (Lhuillier *et al.* 1989, Mouchon *et al.* 1990) (Tableau 1). Une autre étude a été effectuée au Mali, avec un vaccin combiné dans lequel le vaccin 17D contre la fièvre jaune et le vaccin Schwarz contre la rougeole avaient été lyophilisés ensemble (Soda *et al.* 1991) (Tableau 1). Dans ces trois études, les investigateurs avaient bien pris soin d'administrer le mélange dans l'heure qui a suivi la reconstitution et non pas plusieurs heures après, comme cela risque de se produire en routine dans un centre de vaccination. A l'heure actuelle, on ne possède pas suffisamment

**Tableau 1.** Réponse en anticorps neutralisants à une injection sous-cutanée de 0,5 ml de vaccin 17D contre la fièvre jaune, chez les enfants de 4 à 59 mois de 5 pays africains. (Evaluation de la réponse sérologique par le test d'inhibition des plages de lyse)

Pays	Age (mois)	Tests de neutralisation positifs (%)	Vaccin(s)	Référence
Cameroun	6 à 10	63/68 (93%)	Pasteur (France) 17D (stabilisé)	Mouchon et al. 1990
	6 à 10	68/71 (96%)	Pasteur (France) 17D (stabilisé) • mélangé à la rougeole (Schwarz)	
République Centrafricaine	12 à 59	198/209 (94%)	Pasteur (France) 17D (stabilisé)	Georges et al. 1985
Côte d'Ivoire	5 à 10	103/108 (95%)	Pasteur (France) 17D (stabilisé)	Lhuillier et al. 1989
Mali	4 à 8	50/52 (96%)	Pasteur (France) 17D (stabilisé)	Soula et al. 1991
	12 à 24	18/19 (95%)		
	4 à 8	51/55 (93%)	Pasteur (France) 17D • avec la rougeole (Schwarz)	
	12 à 24	39/41 (95%)	• vaccin combiné lyophilisé	
Nigeria	6 à 23	85/88 (97%)	National Drug Co (USA) 17D • par injecteur • avec la variole, la rougeole • injections simultanées, en des sites différents	Ruben et al. 1973
	6 à 23	73/77 (95%)	National Drug Co (USA) 17D • par injecteur • avec la variole, la rougeole, le DTC • injections simultanées, en des sites différents	
Sénégal	9 à 35	97/105 (92%)	Pasteur (Sénégal) 17D • avec la rougeole, DTC-VPI*, l'hépatite B • injections simultanées, en des sites différents	Yvonnet et al. 1986
	9 à 35	73/78 (94%)	Pasteur (Sénégal) 17D • avec la rougeole, DTC-VPI* • injections simultanées, en des sites différents	

\*DTC-VPI- Vaccin quadruple diphtérie, tétanus, coqueluche, et vaccin polio inactivité.

de données sur la stabilité du vaccin contre la fièvre jaune lorsqu'il est conservé plusieurs heures après avoir été mélangé au vaccin contre la rougeole (Galazka 1990).

Chez des enfants sénégalais, on a observé le même taux de séroconversion chez ceux qui avaient reçu simultanément les vaccins contre la fièvre jaune, contre la rougeole et un vaccin quadruple DTC-polio inactivé et chez ceux qui avaient reçu en plus une dose de rappel contre l'hépatite B (Yvonnet et al. 1986) (Tableau 1).

## 5.6 Autres facteurs impliqués dans l'immunogénicité

On possède peu de données sur les autres facteurs tels que le statut nutritionnel, l'infection par le VIH et le traitement à la chloroquine, qui pourraient modifier l'immunogénicité du vaccin contre la fièvre jaune.

Une seule étude, de petite taille, porte sur le rôle du statut nutritionnel dans la réponse des enfants au vaccin contre la fièvre jaune (Brown & Katz 1966). On a comparé la réponse à une dose de vaccin 17D chez 8 enfants de deux ans séronégatifs et souffrant de kwashiorkor et chez 6 enfants séronégatifs normalement alimentés ; des prélèvements de sérum ont été effectués 13 jours après l'immunisation, trop tôt pour pouvoir évaluer correctement la réponse sérologique. Aucun des enfants souffrant de kwashiorkor n'a développé d'anticorps, contre 4 des 6 enfants normalement alimentés. Il serait utile de réaliser des études de plus grande envergure pour connaître l'influence du statut nutritionnel des enfants sur leur réponse au vaccin contre la fièvre jaune.

D'après les informations en possession de l'OMS en décembre 1992, il n'existerait pas de données précises sur les complications éventuelles du vaccin 17D chez les sujets séropositifs pour le VIH.

Dans les pays où sévit la fièvre jaune, le paludisme représente toujours un problème important et la chloroquine est couramment utilisée à titre prophylactique ou curatif. Des données expérimentales indiquent que la chloroquine pourrait inhiber le virus de la fièvre jaune *in vitro* (Brandriss & Schlesinger 1984). Cependant, deux études (réalisées toutes deux chez des adultes américains) n'ont pas montré de modification de la réponse au vaccin 17D chez les sujets recevant de la chloroquine par voie orale à titre prophylactique (Tsai *et al.* 1986, Barry *et al.* 1991). Il serait intéressant de disposer de données complémentaires provenant d'études chez les enfants des pays en développement.

### 5.7 Effets secondaires du vaccin 17D

Après vaccination avec le vaccin 17D contre la fièvre jaune, 2% à 5% des sujets souffrent de maux de tête modérés, de myalgies ou d'autres symptômes bénins. Les réactions allergiques

(éruptions cutanées, urticaire, asthme), sont très rares (moins d'un cas par million), et se rencontrent essentiellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie à l'œuf (ACIP 1990). Aucune perturbation des tests hépatiques n'a été associée à la vaccination avec le 17D (Freestone *et al.* 1977).

Les réactions neurologiques sont extrêmement rares avec le vaccin 17D. Un seul cas fatal d'encéphalite a été rapporté chez un enfant de 3 ans (Anon 1966). Depuis 1945, plus de 200 millions de doses de vaccin 17D ont été distribuées et seulement 17 autres cas d'encéphalite associés temporellement au vaccin 17D (survenant 8 à 19 jours après l'immunisation) ont été rapportés chez des enfants (Tableau 2). Tous ces cas d'encéphalite, sauf quatre, sont survenus chez des enfants vaccinés à l'âge de 4 mois ou même avant. C'est pourquoi un groupe d'experts a recommandé, après examen des données, de ne pas administrer le vaccin en routine avant l'âge de six mois (Meegan 1991).

Entre 1974 et 1987, on a noté en Afrique occidentale plusieurs agrégations de cas de

**Tableau 2.** Cas d'encéphalite chez les enfants rapportés à l'OMS comme associés à l'administration du vaccin 17D contre la fièvre jaune, par âge à l'apparition des symptômes. D'après les données disponibles en décembre 1992.

Cas n°	Age	Incubation* (jours)	Evolution	Pays	Référence
1	1 mois	11	guérison	France	Stuart 1956
2	1 mois	12	guérison	France	Stuart 1956
3	1 mois	9	guérison	Grande-Bretagne	Smith 1954
4	1 mois	21	guérison	Afrique du Sud	Swift 1955
5	1 mois	13	guérison	France	Louis <i>et al.</i> 1981
6	2 mois	14	guérison	Nigeria	Scott 1954
7	2 mois	17	guérison	Grande-Bretagne	Thomson 1955
8	2 mois	12	guérison	Etats-Unis	Feitel <i>et al.</i> 1960
9	3 mois	11	guérison	Grande-Bretagne	Haas 1954
10	3 mois	11	guérison	Grande-Bretagne	Beet 1955
11	3 mois	8	guérison	France	Lartigaut & Lartigaut 1954
12	4 mois	8	guérison	France	Lartigaut & Couteau 1954
13	4 mois	12	guérison	France	Stuart 1956
14	4 mois	10	guérison	France	Stuart 1956
15	7 mois	19	guérison	France	Stuart 1956
16	3 ans	6	décès	Etats-Unis	Anon 1966
17	6 ans	8	guérison	Grande-Bretagne	Dick 1952
18	13 ans	7	guérison	Afrique du Sud	Schoub <i>et al.</i> 1990

\* Nombre de jours entre l'administration du vaccin et l'apparition des symptômes.

réactions graves et fatales consécutives à l'administration du vaccin 17D (*WHO 1986, T. Monath, données non publiées*). Ces épisodes ont concerné chaque fois de 6 à 39 patients, avec une létalité de 20% à 33%. Les agents étiologiques et la cause de ces problèmes n'ont pas été identifiés, mais il semble que certains de ces accidents, si ce n'est leur totalité, puissent être dus à une mauvaise manipulation du vaccin et à sa contamination bactériologique.

## 6. Résurgence de la maladie

Pour la période quinquennale 1986-1990, le nombre total de cas de fièvre jaune dans le monde s'est élevé à 17 728. C'est le chiffre le plus élevé recensé par l'OMS pour une période quinquennale depuis 1948, date à laquelle on a commencé à recenser les cas (*WHO 1992*) (Figure 6). Sur l'ensemble de ces cas, 16 782 se sont produits en Afrique et 946 en Amérique du Sud. Cependant, la sous-notification représente un problème important et le nombre réel de cas de fièvre jaune dans le monde a probablement été supérieur à un million durant la période 1986-1990.

### 6.1 Prédominance des cas chez les enfants en Afrique

Depuis les années 1960, un certain nombre de pays d'Afrique ont remplacé la vaccination systématique contre la fièvre jaune par la vaccination d'urgence en cas d'épidémie. De ce fait, les épidémies récentes ont principalement affecté les enfants de moins de 15 ans. Dans les autres pays africains où la population n'avait jamais été vaccinée auparavant, les épidémies de fièvre jaune

affectent également surtout les enfants et l'incidence est plus faible chez les sujets plus âgés bien que non vaccinés. Cela peut être dû à l'effet protecteur d'anticorps dirigés contre d'autres flavivirus ; mais cela reste à prouver.

Les épidémies africaines affectant principalement les enfants sont résumées ci-dessous.

**Sénégal, 1965** (*Chambon et al. 1967, Rey et al. 1966, Bres 1986*). Cette épidémie a surpris car toute la population du Sénégal avait été soigneusement vaccinée de 1940 à 1960. On a dénombré 230 cas, principalement par une recherche active ; d'après les estimations, il y aurait eu en réalité entre 2000 et 20 000 cas. Quatre vingt dix pour cent d'entre eux se sont produits chez les enfants de moins de 12 ans non vaccinés.

**Burkina Faso, 1969** (*Bres 1986*). Même si seulement 87 cas et 44 décès ont été notifiés, on estime à 3000 environ le nombre de cas de fièvre jaune, qui auraient entraîné une centaine de décès ; 90% des cas se sont produits chez les jeunes enfants.

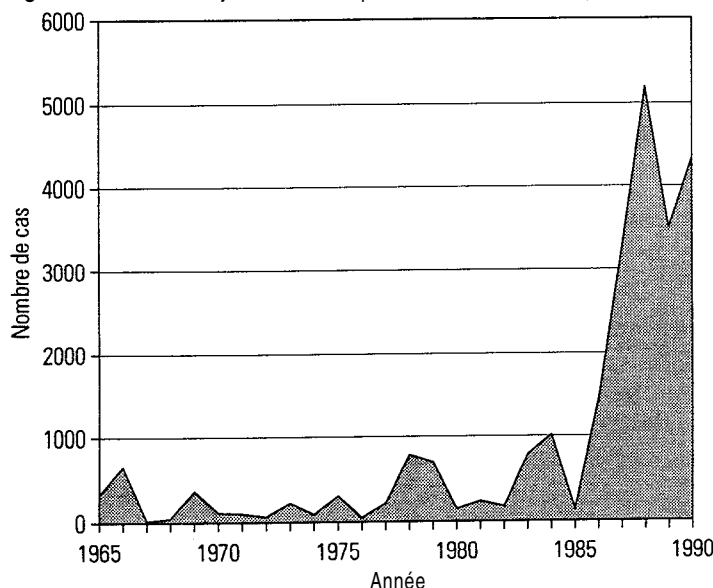
**Gambie, 1978 à 1979** (*Monath 1980*). Parmi les 80 cas confirmés par sérologie, 34 (43%) se sont produits chez des moins de 10 ans et 12 (15%) chez des jeunes de 10 à 19 ans. Le taux d'attaque le plus élevé (6,7%) a été rencontré chez les enfants de 0 à 9 ans.

**Ghana, 1977 à 1980** (*Addy et al. 1986*). En 1969, la population de la Région nord du Ghana a été vaccinée à l'occasion d'une vaste campagne menée à la suite d'une poussée épidémique de fièvre jaune. La nouvelle épidémie qui a surgi dans les mêmes régions de 1977 à 1980 a touché essentiellement les enfants de moins de 10 ans. Ces enfants étaient trop jeunes pour avoir été vaccinés en 1969 ; c'est pourquoi 67% des cas et 82% des décès enregistrés entre 1977 et 1980 sont survenus dans ce groupe d'âge.

**Burkina Faso, 1983** (*WHO 1984*). Près de 80% des 356 cas notifiés se sont produits chez des enfants de moins de 14 ans. Des études épidémiologiques complémentaires ont montré que 6300 à 7600 personnes avaient été infectées, mais on ignore la proportion de celles qui ont manifesté des symptômes cliniques. Le taux de séropositivité IgM (signe d'une infection récente) a atteint 49% chez les enfants de 0 à 10 ans, 39% chez les enfants de 11 à 14 ans et 24% chez les sujets de 15 ans ou plus. La population affectée (tribu peule, qui vit de façon semi-nomade) n'avait pas été vaccinée auparavant.

**Ghana, 1983** (*WHO 1984*). Des 372 cas de fièvre jaune recensés dans la Région nord (Districts de l'Est Gonja et du Nalerigu), 81% concernaient des enfants de moins de 14 ans et 48% des enfants de moins de 4 ans. La létalité a été de 53%. Ces deux districts, qui avaient échappé aux deux épidémies précédentes survenues au Ghana,

Figure 6. Cas de fièvre jaune recensés par l'OMS dans le monde, 1965-1990



n'avaient pas été inclus dans les campagnes de vaccination antérieures.

**Nigeria, 1986 à 1990** (Nasidi et al. 1989, WHO 1992). Pendant la période quinquennale 1986-1990, le Nigeria a notifié 16 230 cas de fièvre jaune survenus au cours de la grande épidémie qui a affecté 19 des 22 états du pays. Les enquêtes épidémiologiques suggèrent que le nombre réel de cas aurait été 4 à 90 fois supérieur à celui qui a été rapporté. Dans l'état d'Oyo, les registres des hôpitaux révèlent que 71% des cas sont survenus chez des enfants et de jeunes adolescents ; cette proportion est significativement supérieure à celle que l'on aurait pu attendre d'après la pyramide d'âges de la population. La létalité la plus élevée (80% ou plus) a été observée chez les enfants de moins de 10 ans.

**Mali, 1987** (WHO 1989). Des 305 cas probables de fièvre jaune, 70% se sont produits chez les enfants de moins de 15 ans. Seule une faible proportion d'adultes a été affectée (seulement 17% des patients avaient plus de 20 ans), peut-être parce que cette population avait été vaccinée lors des vastes campagnes menées dans la région en 1969, lors de l'épidémie précédente. La létalité a varié, selon les districts, de 36% à 80%. Elle était significativement plus élevée chez les moins de 15 ans (63%) que chez les sujets plus âgés (46%).

**Cameroun, 1990** (WHO 1991). L'épidémie de 1990 a été la plus importante jamais survenue au Cameroun. En tout, 173 cas et 118 décès ont été rapportés (létalité de 68%) ; 51% des cas sont survenus chez des enfants de moins de cinq ans, et 28% chez des enfants de 6 à 10 ans.

## 6.2 Risques de résurgence de la maladie suite à la diffusion du vecteur en Amérique du Sud

La fièvre jaune risque de resurgir en Amérique du Sud. Une campagne d'éradication d'*A. aegypti* a été menée en Amérique en 1947. Elle a tout d'abord été couronnée de succès, mais ces résultats sont compromis par les réinfestations qui ont débuté en 1965. Le rétablissement de populations d'*A. aegypti* dans de vastes régions d'Amérique du Sud, notamment dans les zones rurales où la forme selvatique de la fièvre jaune est endémique, fait peser la menace d'apparition de la forme urbaine. En 1981, des cas de fièvre jaune ont été signalés près de Santa Cruz en Bolivie, ville infestée par *A. aegypti*. En 1985, d'autres cas ont été signalés au Brésil, dans les environs de Presidente Prudente, autre ville infestée de moustiques ; du coup, on a entrepris une campagne de vaccination de masse (WHO 1986). Suite à l'apparition d'autres cas de fièvre jaune autour de plusieurs villes brésiliennes en 1991, les autorités sanitaires ont décidé en mai 1992 d'inclure, dans certaines régions, le vaccin

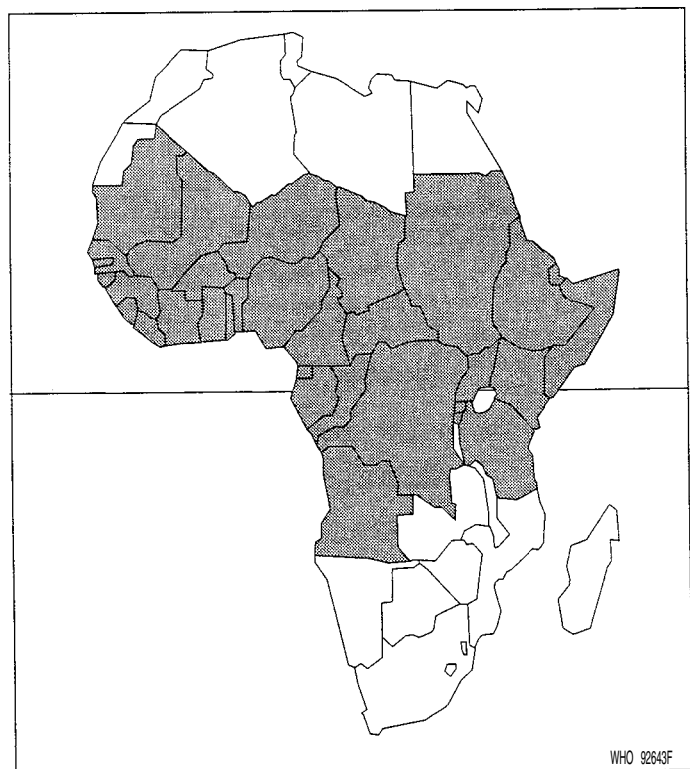
contre la fièvre jaune aux campagnes de vaccination contre la rougeole (P. Evans, communication personnelle).

## 7. Implications pour les responsables du PEV

Les tentatives de lutte contre les épidémies par des vaccinations d'urgence ont sévèrement émoûssé les ressources des organismes régionaux et internationaux. On reconnaît maintenant qu'on a placé une confiance excessive dans la capacité à contenir les épidémies et qu'il serait prudent d'inclure systématiquement le vaccin contre la fièvre jaune dans le PEV plutôt que d'attendre la survenue d'épidémies.

Il existe en Afrique 33 pays exposés à la fièvre jaune (Figure 7). Déjà, 16 d'entre eux ont inclus en routine le vaccin amaril dans le PEV. Dans la plupart de ces pays, le vaccin contre la fièvre jaune est administré à l'âge de 9 mois, en même temps que le vaccin rougeoleux. Cela explique la relativement bonne corrélation entre la couverture vaccinale contre la rougeole et contre la fièvre jaune (Figure 8). Il est logique d'administrer simultanément les deux vaccins. "Simultanément" signifie au cours de la même séance de vaccination, mais à des sites d'injection différents. Ni les vaccins ni les solvants ne sont mélangés dans la même

Figure 7. Les 33 pays africains exposés à la fièvre jaune



Note : cette carte n'implique pas /a reconnaissance ou l'acceptation officielle par l'OMS du statut ou des frontières des pays mentionnés

seringue. Cette stratégie n’entraîne pas de visite supplémentaire pour l’administration du vaccin contre la-fièvre jaune.

En 1988, le Groupe technique vaccination UNICEF/OMS pour la région Afrique a examiné la situation. concernant la fièvre jaune. Il a été demandé aux pays où cette maladie est endémique d’envisager l’incorporation du vaccin amaril dans le PEV (TGI 1988). La même année, cette demande a été renouvelée par le Groupe consultatif international du PEV (Expanded Programme on Immunization 1989). En 1990, le Groupe consultatif international a examiné à nouveau le problème de la fièvre jaune et il a émis les recommandations suivantes (Expanded Programme on Immunization 1991).

- incorporer le vaccin contre la fièvre jaune dans les programmes de vaccination systématique, dans les pays d’Afrique exposés à la maladie.
- administrer le vaccin fièvre jaune à partir de l’âge de 6 mois. Il est plus facile de l’intégrer dans le PEV en l’administrant en même temps que le vaccin rougeoleux (à l’âge de 9 mois).
- surveiller la couverture vaccinale et l’incidence de la maladie dans les pays qui ont inclus le vaccin contre la fièvre jaune dans les programmes de vaccination. (En avril 1992, 11 pays avaient fourni à l’OMS des données sur la couverture vaccinale contre la fièvre jaune, Figure 8).
- éventuellement inclure les enfants plus âgés dans des programmes de vaccination “de

rattrapage”, dans les régions où des épidémies de fièvre jaune se produisent ou risquent de se produire.

Pour appuyer ces recommandations, l’UNICEF a accepté d’acheter le vaccin contre la fièvre jaune dans les mêmes conditions que les autres vaccins du PEV.

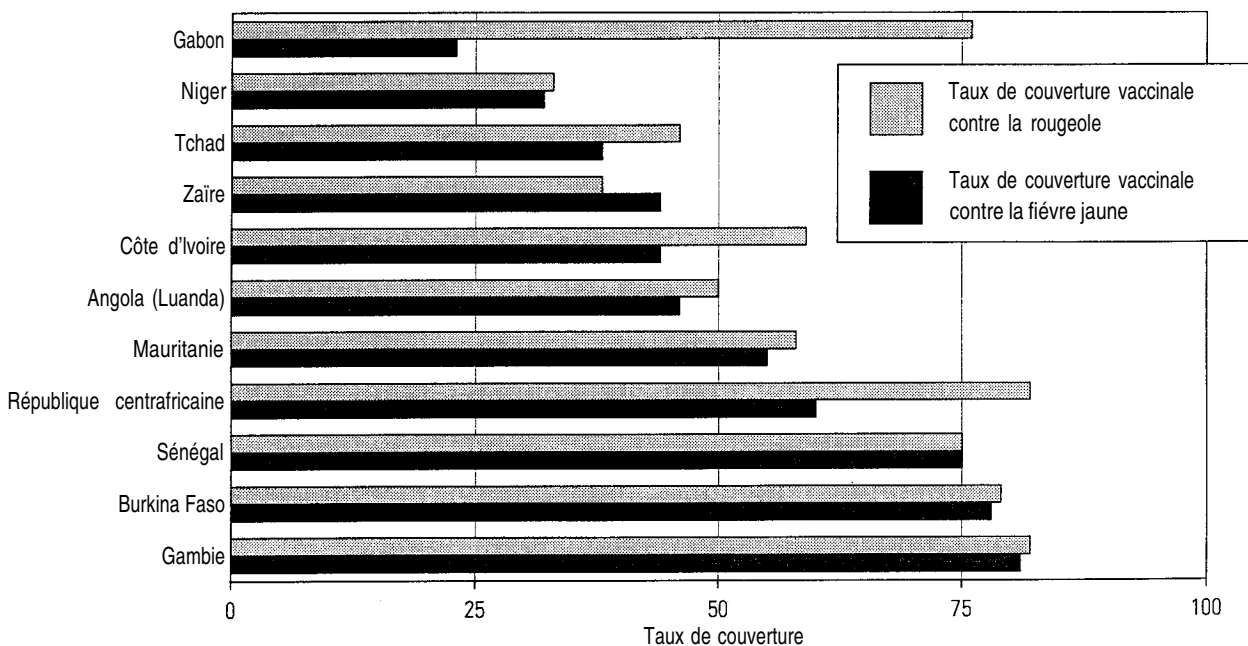
### Remerciements

Nous remercions, pour leurs précieux conseils et commentaires : P. Bres, J. Esparza, K. Esteves, A. Galazka, V. Gratchev, B. Hull, R. Kim-Farley, J. Meegan, T. Monath, G. Reeves, M. Rey, R. Scott et R. Hope.

### Abréviations

BCG	bacille de Calmette-Guérin, vaccin contre la tuberculose
FC	fixation du complément
DTC	vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche
ELISA	test immunoenzymatique ( <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
VFN	vaccin français neurotrope contre la fièvre jaune
IH	inhibition de l’hémagglutination
IFI	immunofluorescence indirecte
VPI	vaccin polio inactivé
LD50	dose létale pour 50% des animaux testés
VPO	vaccin polio oral
PFU	unité formant plaque ( <i>plaque forming unit</i> ), unité de mesure des plages de lyse

**Figure 8.** Couverture vaccinale contre la fièvre jaune et contre la rougeole chez les enfants de 12 à 23 mois, dans 11 pays d’Afrique. D’après les données en possession de l’OMS en avril 1992.



## Références

- ACIP (Immunization Practices Advisory Committee, USA). Yellow fever vaccine: recommendations. *MMWR* 1990;39(RR6):1-6.
- Addy PAK, Minami K, Agadzi VK. Recent yellow fever epidemics in Ghana (1969-1983). *East Afr Med J* 1986;63:422-434.
- Aitken THG, et al. Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitos. *Am J Trop Med Hyg* 1979;28:119-121.
- Anon. Fatal viral encephalitis following 17D yellow fever vaccine inoculation. *JAMA* 1966;198:671-672.
- Barme M, Bronnert C. Thermostabilisation du vaccin anti-amaril 17D lyophilisé. I. Essai de substances protectrices. *J Biol Stand* 1984;12:435-442.
- Barme M, et al. Thermostabilisation du vaccin anti-amaril 17D lyophilisé. II. Lots-pilotes préparés dans les conditions d'une production industrielle. *J Biol Stand* 1987;15:67-72.
- Barry M, et al. The effect of chloroquine prophylaxis on yellow fever vaccine antibody response: comparison of plaque reduction neutralization test and enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg* 1991;44:78-82.
- Beet EA. Encephalitis after yellow fever vaccination. *Br Med J* 1955;1:226-227.
- Brandriss MW, Schlesinger JJ. Antibody-mediated infection of P388D-1 cells with 17D yellow fever virus: effects of chloroquine and cytochalasin B. *J Gen Virol* 1984;65:791-794.
- Brandriss MW, et al. Lethal 17D yellow fever encephalitis in mice. I. Passive protection by monoclonal antibodies to the envelope proteins of 17D yellow fever and dengue 2 viruses. *J Gen Virol* 1986;67:229-234.
- Bres PLJ. A century of progress in combating yellow fever. *Bull WHO* 1986;64:775-786.
- Brown RE, Katz M. Failure of antibody production to yellow fever vaccine in children with kwashiorkor. *Trop Geograph Med* 1966;18:125-128.
- Chambon L, et al. Une épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1965. *Bull WHO* 1967;36:113-150.
- Clarke DH. Antigenic analysis of certain group B arthropod-borne viruses by antibody absorption. *J Exp Med* 1960;111:21-32.
- Clarke DH, Casals J. Technique for haemagglutination and haemagglutination inhibition with arthropod-borne viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1958;7:561-573.
- DeMadrid AT, Porterfield JS. The flaviviruses (group B arboviruses): a cross-neutralization study. *J Gen Virol* 1974;23:92-96.
- Deubel V, et al. Comparison of the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) with standard tests used to detect yellow fever virus antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 1983;32:565-568.
- Deubel V, et al. Genetic heterogeneity of yellow fever virus strains from Africa and the Americas. *J Gen Virol* 1986;67:209-213.
- Dick GWA. *Am J Hygiene* 1952;55:140.
- Durieux C. Mass yellow fever vaccination in French Africa, South of the Sahara. WHO Monogr Ser 30, Geneva, 1956.
- Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group (1988). *Wkly Epidem Rec* 1989;64:5-10.
- Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group (1990). *Wkly Epidem Rec* 1991;66:3-7,9-12.
- Expanded Programme on Immunization. The resurgence of deadly yellow fever. *EPI UPDATE* 21, March 1992.
- Feitel M, Watson EH, Cochran KW. Encephalitis after yellow fever vaccination. *Pediatrics* 1960;25:956-958.
- Fitzgeorge R, Bradish CJ. The in vivo differentiation of strains of yellow fever virus in mice. *J Gen Virol* 1980;46:1-14.
- Freestone DS, et al. Stabilized 17D strain yellow fever vaccine: dose response studies, clinical reactions and effects on hepatic function. *J Biol Stand* 1977;5:181-186.
- Freestone DS. Yellow fever vaccine. In: Vaccines (SA Plotkin and EA Mortimer Jr, editors). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1988.
- Galazka A. Stability of vaccines. Unpublished document WHO/EPI/GEN/89.8, 1989.
- Galazka A. Simultaneous administration of vaccines. In: Proceedings of the First International Forum on Association of Vaccines, Rio de Janeiro, Brazil, 2-5 December 1990. *Fiocruz* 1990;24-43.
- Gateff C, et al. Etude d'une nouvelle association vaccinale quintuple. *Ann Microbiol* 1973;124B:387-409.
- Georges AJ, et al. Thermostability and efficacy in the field of a new, stabilized yellow fever virus vaccine. *Vaccine* 1985;3:313-325.
- Groot H, Ribeiro RB. Neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibodies to yellow fever 17 years after vaccination with 17D vaccine. *Bull WHO* 1962;27:669-707.
- Haas L. Encephalitis after yellow fever vaccination. *Br Med J* 1954;1:992-993.
- Institute of Medicine. The prospects for immunizing against yellow fever. In: *New Vaccine Development, Establishing Priorities: Diseases of Importance in Developing Countries*. Washington DC: National Academy Press, 1986.
- Ishak R, Howard CR. The thermal stability of yellow fever vaccines. *Mem Institute Oswaldo Cruz* 1990;85:339-345.
- Lartigaut M, Couteau M. Encephalite bénigne après vaccination contre la fièvre jaune par le vaccin atténué en tissu embryonnaire. *J Med Bordeaux* 1954;131:506-507.
- Lartigaut M, Lartigaut D. Encephalite vaccinale du nourrisson après vaccination contre la fièvre jaune. *J Med Bordeaux* 1954;131:1388.
- Lhuillier M, et al. Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six to nine months. *J Biol Stand* 1989;17:9-15.

- Louis JJ, Chopard P, Larbre F. Un cas d'encephalite apres vaccination anti-amarile par la souche 17D. *Pediatrics*:1981;36:547-550.
- Meegan JM. Yellow fever vaccine. Unpublished document WHO/EPI/GEN/91.6, 1991.
- Meyer HM, et al. Response of Volta children to jet inoculation of combined live measles, smallpox and yellow fever vaccines. *Bull WHO* 1964;30:783-794.
- Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *Am J Epidemiol* 1971;93:122-129.
- Monath TP. Yellow fever in the Gambia, 1978-1979. Epidemiologic aspects with observations on the occurrence of Orungo virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:912-928.
- Monath TP, et al. Ontogeny of yellow fever 17D vaccine: RNA oligonucleotide fingerprint and monoclonal antibody analyses of vaccines produced worldwide. *J Gen Virol* 1983;64:627-637.
- Monath TP. Yellow fever. In: *Tropical and Geographical Medicine*, 2nd edition (KS Warren and AAF Mahmoud, editors). New York: McGraw-Hill, 1990.
- Mouchon D, et al. Etude de la vaccination combinee rougeole-fièvre jaune chez l'enfant Africain age de 6 a 10 mois. *Bull Soc Path Exper* 1990;83:537-551.
- Nasidi A, et al. Urban yellow fever epidemic in western Nigeria, 1987. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;84L:401-406.
- Poland JD, Calisher CH, Monath TP. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull WHO* 1981;59:895-900.
- Rehle TM. Classification, distribution and importance of arboviruses. *Trop Med Parasitol* 1989;40:391-395.
- Rey M, et al. Aspects epidemiologiques et cliniques des encephalites consecutives a la vaccination antiamariles (d'apres 248 cas observees dans quatre services hospitaliers de Dakar a la suite de la campagne 1965). *Bull Societe de Medecine d'Afrique Noire Langue Francais* 1966;11:560-574.
- Rice CM, et al. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science* 1985;229:727-733.
- Rosenzweig EC, Babione RW, Wisseman CL Jr. Immunological studies with group B arthropod-borne viruses. IV. Persistence of yellow fever antibodies following vaccination with 17D strain yellow fever vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 1963;12:230-235.
- Ruben FL, et al. Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever, and diphtheria-pertussis-tetanus antigens to Nigerian children. *Bull WHO* 1973;48:175-181.
- Schoub BD, et al. Encephalitis in a 13-year-old boy following 17D yellow fever vaccine. *J Infection* 1990;21:105-106.
- Scott LG. Encephalitis after yellow fever vaccination. *Br Med J* 1954;2:1108.
- Scott RMcN, et al. Dengue 2 vaccine: dose response in volunteers in relation to yellow fever virus immune status. *J Infect Dis* 1983;148:1055-1060.
- Smith HH, Penna HA, Paoliello A. Yellow fever vaccination with cultured virus (17D) without immune serum. *Am J Trop Med* 1938;18:437-468.
- Smith JH: Encephalitis in an infant after vaccination with 17D yellow fever virus. *Br Med J* 1954;2:852.
- Smithburn KC, et al. Yellow fever vaccination. WHO Monogr Ser 30, Geneva, 1956.
- Soula G, et al. Etude d'un nouveau vaccin combine contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants ages de 6 a 24 mois au Mali. *Bull Soc Path Ex* 1991;84:885-897.
- de Souza Lopes O, de Almeida Guimaraes SSD, de Carvalho R. Studies on yellow fever vaccine II - stability of the reconstituted product. *J Biol Stand* 1988;16:71-76.
- Spector S, Tauraso NM. Yellow fever virus. I. Development and evaluation of a plaque neutralization test. *Appl Microbio* 1968;16:1770-1775.
- Spector S, Tauraso NM. Yellow fever virus. II. Factors affecting the plaque neutralization test. *Appl Microbio* 1969;18:736-743.
- Stuart G. Reactions following vaccination against yellow fever. WHO Monogr Ser 30, Geneva, 1956.
- Swift S. Encephalitis after yellow fever vaccination. *Br Med J* 1955;2:677.
- (TGI) Joint UNICEF/WHO Technical Group on Immunization for the African Region. Report of the Third Meeting, Nairobi, August 1988.
- Thomson WO. Encephalitis in infants following vaccination with 17D yellow fever virus: report of a further case. *Br Med J* 1955;2:182-183.
- Tsai TF, et al. Chloroquine does not adversely affect the antibody response to yellow fever vaccine. *J Infect Dis* 1986;154:726-727.
- WHO. Yellow fever in 1983. *Wkly Epidemiol Rec* 1984;59:329-336.
- WHO. Prevention and control of yellow fever in Africa. Geneva: WHO, 1986.
- WHO. Yellow fever vaccines. Thermostability of freeze dried vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1987;62:181-183.
- WHO. Yellow fever in 1987. *Wkly Epidemiol Rec* 1989;64:37-43.
- WHO. Yellow fever - epidemic in Cameroon, 1990. *Wkly Epidemiol Rec* 1991;66:76-77.
- WHO. Yellow fever in 1989 and 1990. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67:245-251.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization, 27th Report. Requirements for yellow fever vaccine. WHO Tech Rep Ser 1976; 594:23-49.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization: 38th Report. Requirements for yellow fever vaccine. WHO Tech Rep Ser 1988; 771:208-209.
- Yvonnet B, et al. Simultaneous administration of hepatitis B and yellow fever vaccines. *J Med Virol* 1986;19:307-311.

