

# Nouveaux vaccins et nouveaux protocoles vaccinaux

## La fièvre jaune

Journée de la Société de Pathologie Exotique  
Paris, le 14 novembre 2018

- Catherine Goujon, Paul Henri Consigny, Paris
- 12/10/2018

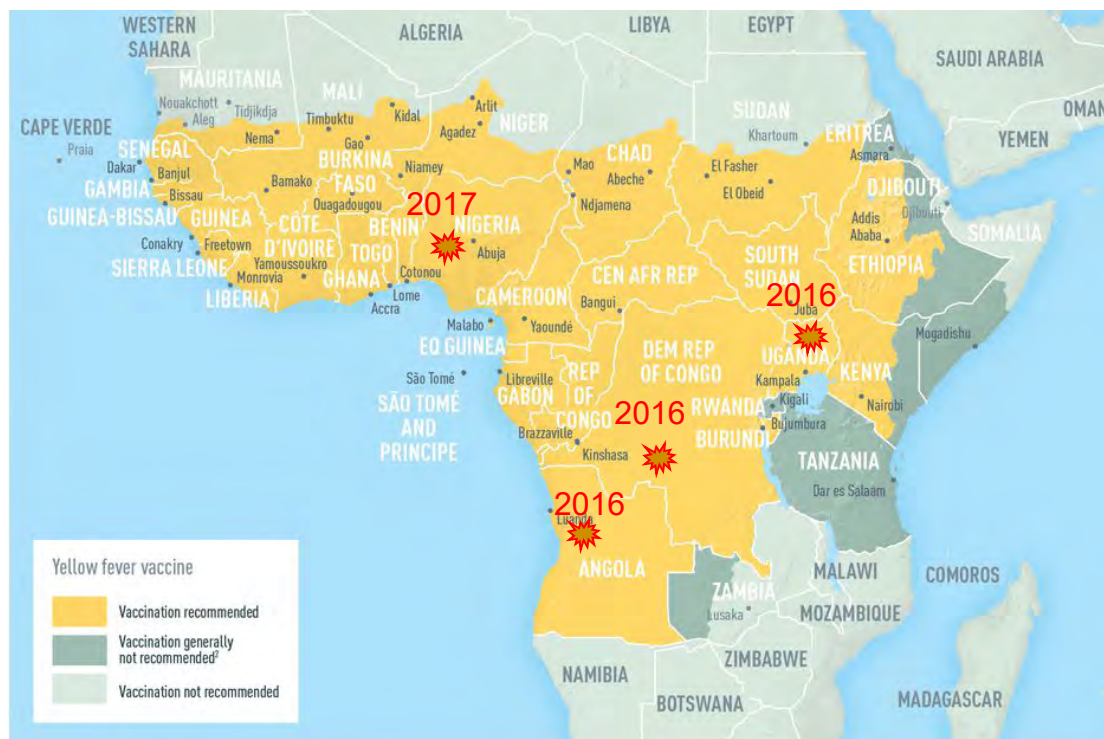
# La fièvre jaune



- **Arbovirose transmise par des moustiques**
  - Genre *Aedes* (Afrique et Amérique) ou *Haemagogus* / *Sabethes* (Amérique)
- **Agent : flavivirus**
- **Cycle naturel : zoonotique (réservoir simien)**
- **Tableau clinique : hépatonéphrite aiguë hémorragique**
- **Pas de traitement.**



# Epidémiologie : la zone d'endémie amarile



- 900 Millions d'individus à risque dans les zones tropicales d'Afrique et d'Amérique latine
- Estimation classique : 200.000 cas / an, dont 30.000 DC (90% en Afrique, 10% en Am. Latine)
- Modélisation (OMS 2013) : estimation de 84-170.000 cas graves, dont 29-60.000 DC
- Caractère imprévisible des poussées épidémiques 🌟

(Yellow Book, CDC, 2018)



# La diffusion hors zone d'endémie : une problématique de voyageurs.

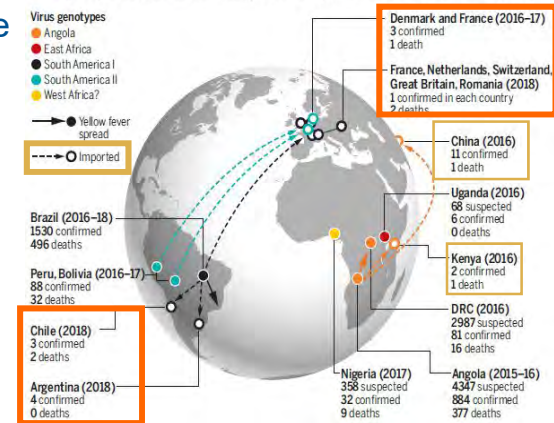


## ● La fièvre jaune chez les voyageurs : (CDC Yellow Book 2018)

- Evènement considéré comme rare.
- De 1970 à 2015, 10 cas rapportés dans la littérature chez des voyageurs non vaccinés
  - Evolution : 8 décès
  - Origine des voyageurs : EU, Europe de l'Ouest
  - Destinations visitées : Afrique de l'Ouest (5), Amérique du Sud (5)
- 1 cas rapporté chez une personne vaccinée, au retour d'Afrique de l'Ouest (Nolla-Salas, Lancet 89)
- Du « nouveau » depuis 2016 :
  - > 15 cas au retour d'Angola début 2016, chez des personnes au retour en Asie / dans d'autres pays d'Afrique.
  - 12 cas en 3 mois au retour du Brésil entre janvier et mars 2018 = Létalité = 4 / 12 (33%)
  - Dernier cas = 8/2018 : 1 cas au retour de Guyane (hépatite fulminante)
  - TOUS (ou presque) NON VACCINES !!!

### Yellow fever outbreaks

In 2016-2018, there have been numerous outbreaks of suspected and confirmed cases of yellow fever, resulting in imported cases to other countries (dashed arrows), but these did not result in secondary cases.



(Science 2018;361:847-8)



# La vaccination contre la fièvre jaune



## ● Clé de la prévention anti-amarile ++

## ● Vaccin vivant atténué : souche Rockefeller 17D

- Vaccination depuis les années 1930  
*(Theiler, M., and H.H. Smith. 1937. The use of yellow fever modified by in vitro cultivation for human immunization. J. Exp. Med.)*
- Stamaril® : souche 17D 204 (cultivé sur embryons de poulet)
- 1 injection 10 jours avant le départ.
- A partir de 9 mois, exceptionnellement entre 6 et 9 mois.
- « Seul » vaccin obligatoire au titre du RSI (Règlement Sanitaire International)







## ● Indication pour tout séjour en zone d'endémie :

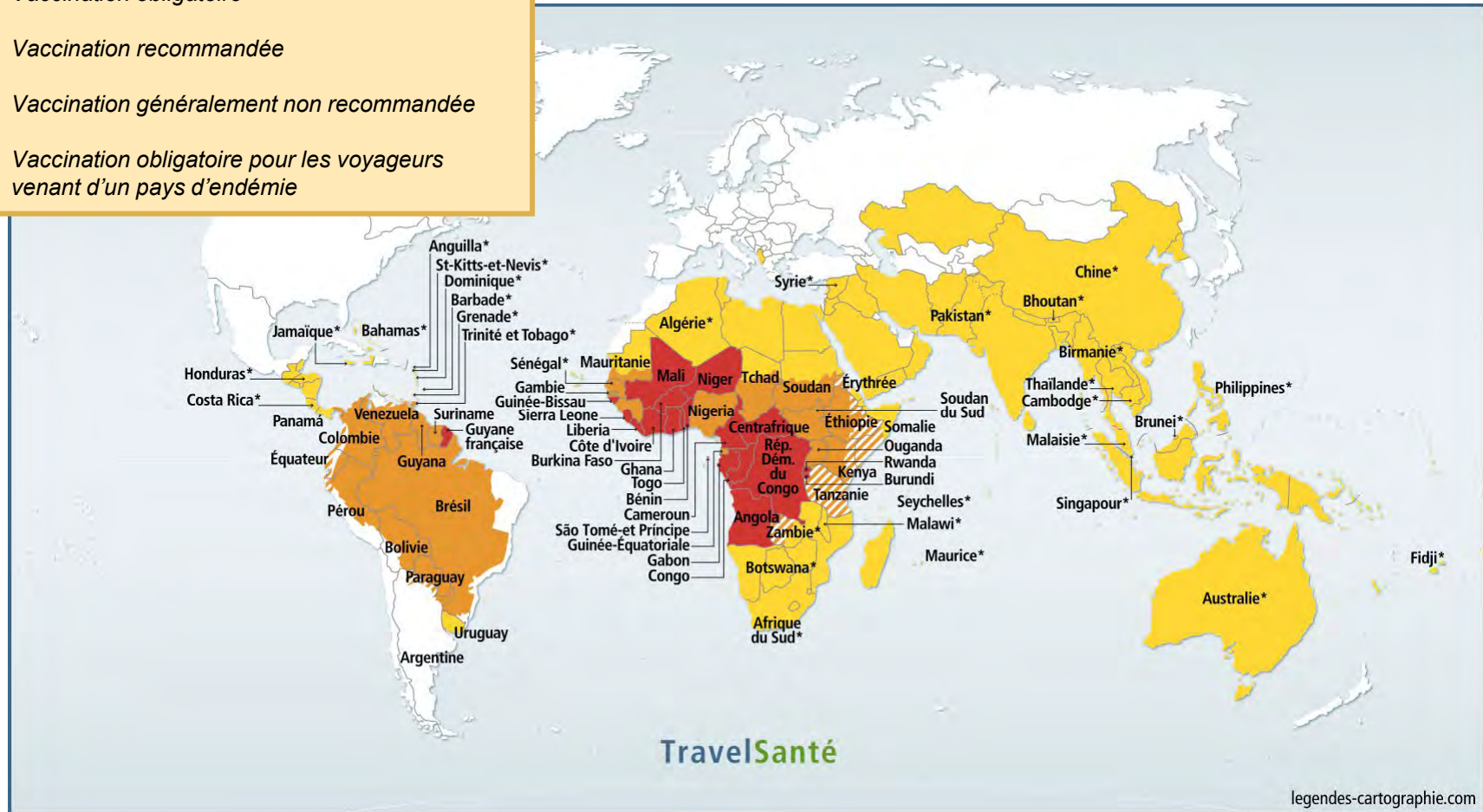
- Certification de vaccination parfois obligatoire
- Vaccination toujours indispensable !!! (sauf contre-indication)





# Cartographie de l'obligation vaccinale anti-amarile

-  Vaccination obligatoire
-  Vaccination recommandée
-  Vaccination généralement non recommandée
-  Vaccination obligatoire pour les voyageurs venant d'un pays d'endémie



(TravelSante 2016)



World Health  
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record  
Relevé épidémiologique hebdomadaire

5 JULY 2013, 88th YEAR / 5 JUILLET 2013, 88<sup>e</sup> ANNÉE  
No. 27, 2013, 88, 269–284  
<http://www.who.int/wer>

#### Contents

269 Vaccines and vaccination  
against yellow fever

WHO Position Paper – June  
2013

**Vaccines and vaccination  
against yellow fever**

**WHO Position Paper – June  
2013**

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



# Durée de validité « à vie »

● **Juillet 2013 : position de l'OMS  
fixée, après avis du comité SAGE.**

● **Mai 2014 (Assemblée mondiale  
de la santé) : révision du RSI  
entérinée**

⇒ **Cette disposition est entrée en  
vigueur le 11 juillet 2016:**

## 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.

**Amendement à l'annexe 7 (fièvre jaune) du Règlement sanitaire international (2005)**

**Durée de la protection conférée par la vaccination contre la fièvre jaune et validité du certificat de vaccination correspondant étendues à la vie entière du sujet vacciné**



Organisation  
mondiale de la Santé



# Histoire de cette décision de l'OMS



● Pourquoi en est-on arrivé là ?

➤ Pour d'excellentes raisons +++

➤ Pour des raisons moins médicales ou scientifiques





# Efficacité du vaccin atténué contre la fièvre jaune



- Pas d'études d'efficacité chez l'homme.
- Rares échecs de la vaccination fièvre jaune (mais exhaustivité...?):  
(sur 540 Millions de doses utilisées depuis les années 1930)

Table 2. Reports of yellow fever vaccine failures. (Adapted from reference 18)

Subject [reference]	Evidence of yellow fever vaccine	Time from vaccination to disease onset	Date of disease onset	Outcome	Testing
32 yo male soldier (traveler) [19]	Unknown*	1 year, 4 months	Jan 1942	Died	None; diagnosed based on clinically compatible illness
35 yo male soldier (traveler) [19]	Unknown	1 year, 3 months	Feb 1942	Died	None; diagnosed based on clinically compatible illness
25 yo male soldier (traveler) [19]	Unknown	1 year, 4 months	Feb 1942	Recovered	None; diagnosed based on clinically compatible illness
39 yo male traveler [20]	Unknown	4 years, 81 days	Jan 1952	Died	Testing inconclusive; postmortem findings consistent
37 yo female traveler [21]	Written evidence of vaccination	5 years	Oct 1988	Recovered	Antibody testing with complement fixation
21 yo male endemic area [22]	Written evidence of vaccination	8 months	1998-2002 <sup>†</sup>	Recovered	Confirmed <sup>‡</sup>
20 yo female endemic area [22]	Written evidence of vaccination	5 years, 2 months	1998-2002 <sup>†</sup>	Recovered	Confirmed <sup>‡</sup>
17 yo female endemic area [22]	Written evidence of vaccination	1 year, 6 months	1998-2002 <sup>†</sup>	Recovered	Confirmed <sup>‡</sup>
62 yo male endemic area [22]	Written evidence of vaccination	1 year	1998-2002 <sup>†</sup>	Died	Confirmed <sup>‡</sup>
30 yo female endemic area [22]	Written evidence of vaccination	5 months	1998-2002 <sup>†</sup>	Died	Confirmed <sup>‡</sup>
39 yo male endemic area [23]	Vaccinated in reactive campaign	2 days	March 2001	Died	Yellow fever virus isolation and sequencing
69 yo male endemic area [23]	Vaccinated in reactive campaign	14 days	March 2001	Died	Yellow fever virus isolation and sequencing

\*Not clearly stated in article how proof of vaccination was verified

<sup>†</sup>Does not specify a specific date of disease onset in article

<sup>‡</sup>Clinically compatible illness with laboratory data of yellow fever infection (e.g., IgM antibodies, isolation of yellow fever virus, histopathologic changes in liver consistent with yellow fever, four-fold rise in yellow fever virus-specific antibodies, yellow fever virus antigen detected in tissue); death within 10 days of symptom onset in someone with a clinically compatible illness but no laboratory testing was also considered a confirm case.

10 cas d'échec de la vaccination fièvre jaune

2 cas d'échec au cours d'une campagne de vaccination lors d'une épidémie de fièvre jaune



- Autres échecs? 6 cas en Chine en 2016? 29 cas au Brésil 1980-2017?

(SAGE working group 03/2013, Song EID 2018, Vasconcelos MemIOC 2018))



# Immunogénicité du vaccin atténué contre la fièvre jaune



## ● Corrélat de protection pour la mesure des Ac neutralisants :

- Etude initiale ayant permis d'établir un corrélat de protection : chez le singe Rhésus  
(Mason, *Appl Microbiol* 1973 & 1974)
- Corrélat de protection ensuite obtenu par PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test)
  - **Technique PRNT 50 à 90% (non harmonisé)**
  - **Seuil protecteur = 1/10**  
(Staples *MMWR Recomm Rep* 2010; Julander, *Vaccine* 2011)

## ● Immunogénicité initiale en primovaccination :

- Adultes (>18 ans) : environ 80% de taux de séroconversion à J10 puis 99% à J30 en primovaccination  
(Monath, *AJTMH* 2002;66(5):533-41 – vaccin Arilvax = YF-Vax)
- Enfants : 90 – 95% de taux de séroconversion à J30  
(Belmusto-Worn, *AJTMH* 2005;72(2):189-97 – vaccin Arilvax > YF-Vax)

## ● Immunogénicité à long terme de mieux en mieux documentée:

- Immunité humorale (Ac neutralisants), cellulaire (réponse T CD8 durable) [Wieten *PLoS One* 2016]
- Dans les populations en bonne santé
- Dans certaines populations « vulnérables » (données plus limitées)



# Données d'immunogénicité à long terme (1/3)



Table 1. Studies documenting long-term immunity following yellow fever (YF) vaccination. (Adapted from reference 18)

Study author – year published[reference]	Number of subject evaluated	Population	Time since yellow fever vaccination	Laboratory test*	Findings
Courtois - 1954 [8]	79	Endemic population; adult males	12 years	Mouse protection	Protective immunity documented in 76/79 (96%)
Dick - 1952 [9]	202	Endemic population; children and adults	~9 years	Mouse protection	156/202 (77%) were immune to YF; 36/57 (63%) of children and 120/145 (83%) of adults
Groot - 1962 [10]	108	Nonendemic area of Brazil; All ages	17 years	Mouse protection	82 (76%) strong positive neutralizing antibody results; 23 (21%) weak positive neutralizing antibody results; 3 (3%) negative neutralizing results
Rosenzweig - 1963 [11]	29	Traveler population; Adult U.S. military	6-15 years	Mouse protection	All with protective antibody titers; 6-15 years mean LNI† 3.9, range 3.5-4.4; 16-19 years mean LNI 4.2, range 2.6-5.0
Poland - 1981 [12]	116	Traveler population; Adult U.S. military	30-35 years	PRNT <sub>90</sub>	90/116 (78%) with detectable PRNT titer (≥2); titers varied by service between 60 and 97% with detectable titers. Not all could be confirmed to be vaccinated. OF NOTE: Also ran mouse protection studies and found test to be less sensitive than PRNT.
Reinhardt - 1988 [13]	5	Traveler population; adults	10 years	PRNT <sub>90</sub>	All vaccinees had neutralizing antibodies at 10 years post vaccination; Mean titer 72 (SE ± 11.2); all above 40.
Niedrig - 1999 [14]	59	Traveler population; children and adults	11-38 years	PRNT <sub>90</sub>	At 11-38 years, 38/51 (75%) were seroprotected (titer ≥10).
Gomez - 2008 [15]	19	Endemic population; children and adults	5-24 years	PRNT <sub>75</sub>	13/19 (68%) had seroprotective (titer ≥10) levels of antibodies
de Melo - 2011 [16]	20	Endemic population; aged 16-83 years	10 years	PRNT <sub>50</sub>	All had protective levels (≥20) of neutralizing antibodies with a GMT of 113 (95%CI = 102-188) and a range of titers from 20 to 320
Coulangue Bodilis - 2011 [17]	84	Traveler population; 60-89 years	1-60 years <sup>10</sup>	PRNT <sub>80</sub>	80/84 (95%) of cases had seroprotective (≥10) titers; 13/15 (87%) of those vaccinated ≥20 years previously had seroprotective titers; 25/27 (93%) between 10-19 years were seroprotected

= 96% à 12ans

= 77% à 9ans

= 76% à 17ans

= 100% à 6-15 ans

= 78% à 30-35ans

= 100% à 10ans

= 75% à 11-38ans

= 68% à 5-24ans

= 95% à 10ans

= 95% à 10-60ans

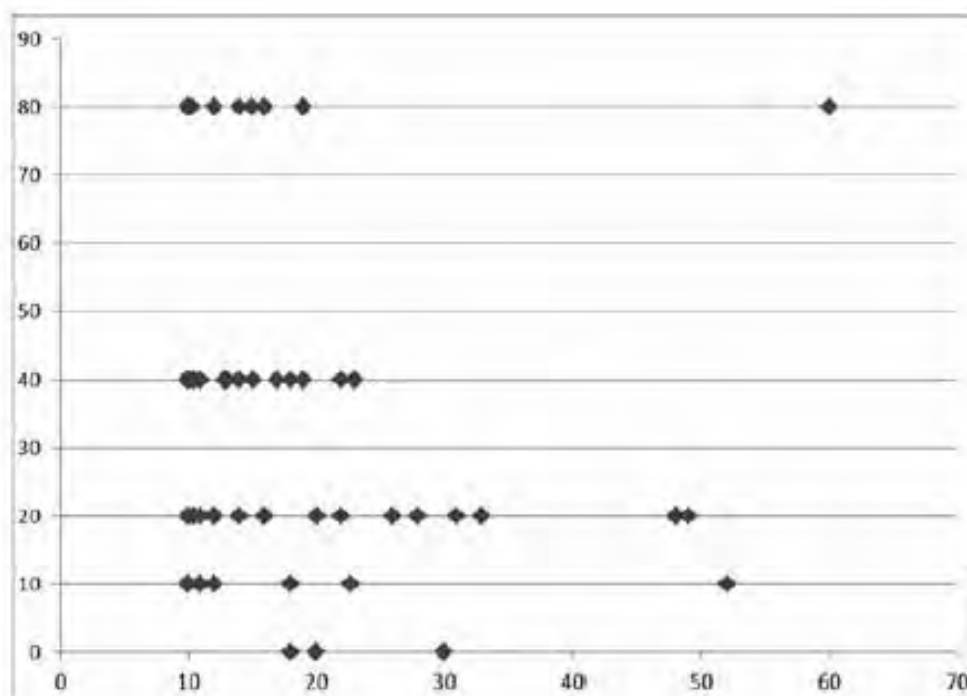
\*PRNT = plaque reduction neutralization test. PRNT<sub>50</sub> is the reciprocal of the highest serum dilution at which 50% of virus is inhibited.

†LNI = log neutralization index; LNI > 0.7 is seroprotective.

(SAGE working group 03/2013, Gotuzzo AJTMH 2013)



# Données d'immunogénicité à long terme (2/3)



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

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



# Données d'immunogénicité à long terme (3/3)



## • Etude de cohorte brésilienne n'incluant que des personnes vaccinées à une seule reprise :

- Pas d'impact d'éventuels rappels vaccinaux
- « Absence » d'exposition en zone d'endémie (sud ouest « non endémique du Brésil... »)

**Table 2**  
Neutralising antibodies titres as assessed by PRNT according to the time since vaccination.

Time since vaccination	Antibody titres ( $\log_{10}$ IU/mL) <sup>‡</sup>					
	<2.50		2.50–2.89		≥2.90	
	N	%	N	%	N	%
30–45 days	3	2.4	5	4.0	117	93.6
1–4 years	1	0.9	6	5.3	107	93.9
5–9 years	5	6.0	9	10.8	69	83.1
10–11 years	11	8.0	22	15.9	105	76.1
≥12 years	11	5.8	17	8.9	163	85.3
Total	31	4.8	59	9.1	561	86.2

<sup>‡</sup> Antibody titres  $\geq 2.9 \log_{10}$  IU/mL were considered seropositive.



(Collaborative Study, Vaccine 2014;32:4977-84)



Institut Pasteur

# Une raison liée à un « contexte industriel difficile »



## Origine possiblement officieuse de la décision : des stocks insuffisants? (Vasconcelos Mem Inst Osw Cruz 2018)

In particular, there are logistical and technical challenges inherent in the production of the 17D vaccine. It is necessary to recapitulate some facts in light of the recent epidemics in the Old World (Angola and Democratic Republic of Congo) and New World (Brazil), which have occurred in the last two years:

(i) The initial WHO decision was based on the shortage of YF vaccine (WHO 2013);

(ii) The shortage occurred because 17D vaccine production is limited, laborious, and empirical. The price per dose is low, and therefore there is no market-driven incentive to produce it;

(iii) The shortage of 17D vaccine resulted in the use of fractional doses during the 2016 epidemic in Kinshasa city, the capital of the Democratic Republic of Congo, and evaluating the immunogenicity of this approach will take several years;

(iv) The WHO stockpile of 6 million doses funded by the GAVI alliance is insufficient to guarantee a fast and efficient response to the global re-emergence of YF. The occurrence of several YF cases originating in China highlights this weakness;

(v) To increase the production of 17D vaccine it is necessary to improve and modernise production plants;

(vi) The cost of plant modernisation is extremely high and is therefore not attractive to the WHO's prequalified producers;

(vii) It is therefore necessary to develop a new and modern YF vaccine that is economically attractive to the vaccine production industry, has increased safety against severe adverse viscerotropic disease, and is at least as immunogenic as 17D;

(viii) It may be more than a decade before this modern vaccine is available, and depending on the approach used will require several doses to guarantee lifelong protection.



# Des ruptures de stock



## En France...

Information destinée aux Professionnels de santé des Centres agréés de Vaccinations Internationales

Le 12 septembre 2013

### INFORMATION IMPORTANTE

Rupture de stock de la spécialité **STAMARIL®** unidose,  
poudre et solvant pour suspension injectable en seringue pré-remplie

## En Amérique du Nord... [MMWR 28/07/2017]

### Update: Temporary Total Depletion of U.S. Licensed Yellow Fever Vaccine for Civilian Travelers Addressed by Investigational New Drug Use of Imported Stamaril Vaccine

Mark D. Gershman, MD<sup>1</sup>; Mark J. Sotir, PhD<sup>1</sup>

Sanofi Pasteur, the manufacturer of the only yellow fever vaccine (YF-VAX) licensed in the United States, has announced that their stock of YF-VAX is totally depleted as of July 24, 2017. YF-VAX for civilian use will be unavailable for ordering from Sanofi Pasteur until mid-2018, when their new manufacturing facility is expected to be completed. However, YF-VAX

## Et surtout en zone d'endémie (RDC, Brésil...)





# Conséquences de ces stocks limités



## Validation de schémas de vaccination à doses réduites

- En RDC en période épidémique [Ahuka-Mundeke NEJM 2018]
  - Dose : 0,1ml (=1/5<sup>e</sup> de la dose habituelle)
- Bons résultats à court terme :
  - 482 / 493 personnes séronég à J0 = 98% de séroconversion
- Résultats à long terme?

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak — Preliminary Report

## Résultats rassurants issus d'une étude brésilienne de 2009 d'essai de doses réévaluée à 8 ans de la vaccination :

Proportion of seropositivity of participants on the dose-response study 8 years after vaccination, by vaccine group.

Group	Seropositive participants (neutralizing antibodies >2.7 log <sub>10</sub> mIU/mL)			Total tested N	p-value (pair-wise comparisons to the reference vaccine)
	N	%	95% CI		
27,476 IU	56	82.4	71.2; 90.5	68	Ref
10,447 IU	44	86.3	73.7; 94.3	51	0.563
3013 IU	54	80.6	69.1; 89.2	67	0.793
587 IU	55	93.2	83.5; 98.1	59	0.106
158 IU	40	80.0	66.3; 90.0	50	0.746
31 IU	22	95.7	78.1; 99.9	23	0.172
Total	271	85.2	80.8; 88.9	318	

P = 0.159 (All groups).

(De Menezes Martins, Vaccine 2018)



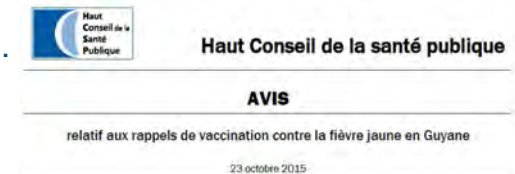


# Validité à vie pour tous ?



- Oui pour le certificat international de vaccination.
- Non, pas forcément pour la protection antiamarile.
- Pour le HCSP, nécessité d'une 2<sup>ème</sup> dose après primo-vaccination pour certaines populations, risquant d'avoir une réponse immunitaire moins bonne (moins de séroconversion, moins de durée de protection?) :

- Enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans = Rappel à partir de l'âge de 6 ans.
- Femmes vaccinées au cours d'une grossesse
- Personnes vivant avec le VIH et personnes immunodéprimées vaccinées antérieurement, sous réserve de l'absence de contre-indication au rappel à 10 ans.



- ... ou en cas de « risque réellement avéré » :

- Personnes vaccinées depuis plus de 10 ans devant se rendre dans un pays où une circulation active du virus est signalée

Le HCSP ne recommande pas d'administrer plus de deux doses de vaccin excepté aux personnes immunodéprimées pour lesquelles un suivi du titre des anticorps neutralisants est nécessaire.





● **Merci de votre attention**

